

PHARMAKODYNAMISCHE SEKRETIONSSTUDIEN ZUR
INTERAKTION VON PIRENZEPIN UND
RANITIDIN AM MENSCHEN

HANNELORE EBERL

1987

Disbui. München

1987





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554827_0001

Aus der Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität
München

Vorstand: Prof. Dr. E. Bughorn

**Pharmakodynamische Sekretionsstudien
zur Interaktion von Pirenzepin und Ranitidin
am Menschen**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Hannelore Eberl
aus
Landsberg am Lech
1987

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:

Prof. Dr. W. Londong

Mitberichterstatter:

1. Prof. Dr. E. Buchborn

2. Prof. Dr. W. Felix

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

Dr. V. Londong

Dekan:

Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung:

19. 11. 1987

Inhaltsverzeichnis	Seite
Einleitung	
1 Regulation der gastralen Säuresekretion	1
2 Antisekretorische Ulkustherapie	4
3 Theoretische Grundlagen zur klinischen Prüfung von Arzneimittelskombinationen nach Pösch	9
4 Dosierungsplan	11
Problemstellung	13
Methodik	
1 Versuchsplanung	15
2 Probanden	17
3 Intragastrale Titration der peptonstimulierten Magensäure	20
4 Dosierung der Medikamente	23
5 Zeitlicher Testablauf	25
6 Meßmethoden	29
6.1 Säuresekretion	29
6.2 Gastrin	29
6.2.1 Gastrin-Radioimmunoassay	29
6.2.2 Berechnung der ITAG	30
6.3 Peptonvolumina	31
6.4 Pharmakonkonzentrationen	31
6.4.1 Pirenzepin-Radioimmunoassay	31
6.4.2 Ranitidin-HPLC	32
6.4.3 Berechnung der AUC	33
6.5 Eiweißbestimmung des Mageninhalts	33
6.6 Nebenwirkungen	34
7 Statistik	35

Ergebnisse

1	Ermittlung äquieffektiver Dosen von Pirenzepin und Ranitidin	37
1.1	Säurereduktion	37
1.2	Gastrinverhalten	42
1.3	Pharmakokinetik	45
1.4	Peptonvolumina	50
1.4.1	Peptonverbrauch	50
1.4.2	Proteinkonzentration im Pepton-Magensaft-Gemisch	52
1.5	Nebenwirkungen	54
2	Anwendung reduzierter Kombinationsdosen von Pirenzepin und Ranitidin	56
2.1	Säurereduktion	56
2.2	Gastrinverhalten	61
2.3	Pharmakokinetik	63
2.4	Peptonvolumina	67
2.4.1	Peptonverbrauch	67
2.4.2	Proteinkonzentration im Pepton-Magensaft-Gemisch	68
2.5	Nebenwirkungen	70
3	Vergleich der äquieffektiven Einzelsubstanzen mit den Kombinationsdosen	71
3.1	Säurereduktion	71
3.2	Gastrinverhalten	74
3.3	Pharmakokinetik	74
3.4	Peptonvolumina	77
3.4.1	Peptonverbrauch	77
3.4.2	Proteinkonzentration im Pepton-Magensaft-Gemisch	77
3.5	Nebenwirkungen	77

Diskussion

1	Methodik	78
2	Vorteile der additiven Dosis-Wirkungskurven-Methode nach Pösch gegenüber der Isobolen-Methode nach Loewe-Muischnek	81
3	Reduktion der peptonstimulierten gastralen Säuresekretion durch Ranitidin, Pirenzepin und deren reduzierte Kombinationsdosen	83
4	Gastrinverhalten	88
5	Pharmakokinetik	88
6	Nebenwirkungen	91
7	Vorteile und Nachteile der Medikamentenkombination	94
8	Indikationen für eine Kombinationstherapie	95
	Zusammenfassung	98
	Literaturverzeichnis	100

Einleitung

1 Regulation der gastralen Säuresekretion

Die gastrale Säuresekretion wird von verschiedenen endogenen Substanzen reguliert. Die am besten definierten Agonisten sind Acetylcholin, Gastrin und Histamin.

Acetylcholin: Vagusstimulation führt direkt zu einer Parietalzellstimulation (48). Das cholinerge System ist dabei charakterisiert durch die Neurotransmittersubstanz Acetylcholin, die sich an spezifische Rezeptoren der Effektorzellen bindet. Acetylcholin wird freigesetzt aus muskarinischen Nervenendigungen des parasympathischen Nervensystems in der gastralen Mukosa (118). Durch das Ansehen, den Geruch, den Geschmack, das Kauen oder das Denken an appetitanregendes Essen kommt es zu einer vagalen Stimulation der Säuresekretion. Lokale Neurone in der Magenwand setzen bei Aktivierung durch Magendehnung ebenfalls Acetylcholin frei (105).

Gastrin: Das einzig bekannte Hormon, das die Parietalzelle stimuliert, ist Gastrin (117). Die zwei wichtigsten biologisch aktiven Formen in der Antrum mukosa und im Blutkreislauf sind "little gastrin" (G-17) und "big gastrin" (G-34) (137). Die Potenz von G-17 ist sechs- bis achtmal stärker als von G-34. G-17 scheint die wichtigere biologisch aktive Zirkulationsform zu sein (118). Takeuchi und Speir (130) determinierten als Rezeptorbindungsstelle des Gastrins ein C-terminales Tetrapeptid. Sie konnten nachweisen, daß der C-Terminus sowohl für die Bindungsaktivität wie für die biologische Aktivität von entscheidender Bedeutung ist. Entfernung des C-terminalen Tetrapeptids führte zu einem Verlust der Bindungsaktivität. Weder cholinerge noch Histamin-Antagonisten haben Einfluß auf die Gastrinbindung am Rezeptor (130). Nahrungseiweiß ist der stärkste Stimulus für die Gastrin-freisetzung. Aber auch antrale Dehnung und Vagusstimula-

tion führen zu einem Gastrinspiegelanstieg (48). Absinken des pH-Wertes des Mageninhalts auf einen Wert unter 2,0 hemmt physiologisch die Gastrinsekretion.

Histamin: Der genaue chemische und physiologische Mechanismus für die Freisetzung von Histamin in der gastralen Mukosa ist bisher letztendlich nicht geklärt. Man vermutet, daß Histamin die Säuresekretion über einen parakrinen Wirkungsweg stimuliert (117). Mastzell-ähnliche Zellen, die Histamin enthalten, sind in der Lamina propria des Magens in unmittelbarer Nähe der Parietalzelle lokalisiert. Wenn Histamin aus diesen Zellen freigesetzt wird, diffundiert es über Interzellularräume zu den Parietalzellen (105). Dies alles ist jedoch hypothetisch. Einige Daten lassen vermuten, daß Gastrin oder Acetylcholin oder beide zur Freisetzung von Histamin führen (18, 39). Histaminrezeptoren, die der gastralen Säuresekretion dienen, wurden als H_2 -Rezeptoren definiert und klassifiziert (1).

Ansichten über die physiologische Rolle von Histamin, Acetylcholin und Gastrin bei der Parietalzellstimulation sowie über deren Wirkungsmechanismen und über die Lokalisation ihrer Rezeptoren sind sehr kontrovers. Dies ist bedingt durch die Komplexität der physiologischen Mechanismen der Säuresekretionsregulation. Die Untersuchungsbedingungen in vivo sind äußerst schwierig, da die Parietalzelle zahllosen chemischen Transmittern exponiert ist, die ihre Funktion eventuell verändern. Zusätzlich erschwerend für die Aufklärung der gastralen Säuresekretionsregulation ist die Tatsache, daß der die Säuresekretion regulierende zelluläre Mechanismus unter den verschiedenen Spezies variiert (116).

Zwei Hypothesen bezüglich der Rezeptorlokalisierung von Histamin, Acetylcholin und Gastrin stehen im Vordergrund. Die eine Theorie geht von einer entscheidenden Histaminregulation aus. Sie läßt annehmen, daß Histamin den

letztendlich gemeinsamen Mediator an der Parietalzelle darstellt und daß Acetylcholin und Gastrin lediglich an den Mastzell-ähnlichen Zellen der gastralen Mukosa Histamin freisetzen (39, 116). Entsprechend dieser Theorie besitzt die Parietalzelle nur Rezeptoren für Histamin. Die zweite These geht davon aus, daß die Parietalzelle drei getrennte Rezeptoren für Histamin, Gastrin und Acetylcholin besitzt. Interaktionen unter den Rezeptoren erlauben es, daß spezifische Inhibitoren alle drei Stimulanzien beeinflussen (39, 116). Der Nachweis von drei getrennten Rezeptoren am Hundemagen unterstützt die zweite Theorie (39). Auch zahlreiche andere Untersucher teilen die Ansicht der zweiten Rezeptortheorie (1, 35, 44, 114, 115, 117, 151). Die Interaktion zwischen den verschiedenen Rezeptoren zeigt sich in Säuresekreptionsstudien. Takeuchi und Speir (130) wiesen nach, daß weder cholinerge noch Histamin-Antagonisten einen Einfluß auf die Gastrinbindung am Rezeptor haben. So läßt sich der inhibitorische Effekt von Atropin und H_2 -Rezeptor-Antagonisten auf die gastrinstimulierte Säuresekretion nur durch Ausschalten von Interaktionen zwischen Acetylcholin- und Gastrinrezeptor und zwischen Histamin- und Gastrinrezeptor erklären. Auch Hansky (39) und Hotz (44) zeigen Gründe auf, die für eine Interaktion unter den verschiedenen Rezeptoren sprechen.

Die Mechanismen innerhalb der Parietalzelle, die zur Säuresekretion führen, sind bis jetzt noch nicht genau geklärt. Die Wirkung von Histamin scheint an eine Aktivierung der Adenylatzyklase in der Fundusmukosa gebunden zu sein, die zu einem Anstieg der Produktion von cyclischem AMP führt (44, 114, 116, 117). Ein spezifisches K^+ -stimulierbares ATPase-Enzym ist an der lumennahen Oberfläche der Parietalzelle lokalisiert. Dieses Enzym dient als Protonenpumpe für den aktiven K^+/H^+ -Ionenaustausch (105). Die intrazellulären Abläufe nach Aktivierung der Muskarinrezeptoren durch Acetylcholin scheinen



unabhängig von cyclischem AMP zu sein. Sie sind eher verbunden mit einer erhöhten Permeabilität der Zelle für extrazelluläres Calcium (24, 100, 116). Die intrazelluläre Wirkung von Gastrin scheint auf eine erhöhte Mobilisation von intrazellulärem Calcium zurückzuführen zu sein (114).

Über die physiologische Rolle und vor allem den quantitativen Einfluß der Histamin-, Acetylcholin- und Gastrinrezeptoren auf die Säuresekreptionsregulation herrscht leider noch völlige Unklarheit. Mit unserem gegenwärtig begrenzten Wissen erscheint die Säuresekreptionsregulation unter Einbeziehung zahlreicher Wirkungswege und Rezeptoren sehr komplex. Es bleibt zu hoffen, daß weitere Untersuchungen dazu dienen werden, diese Komplexität zu reduzieren und die physiologisch relevanten Wirkungswege aufzuklären.

2 Antisekretorische Ulkustherapie

Obwohl die relative Bedeutung von Acetylcholin, Gastrin und Histamin, wie oben bereits erwähnt, in ihren Auswirkungen auf die Säuresekretion letztendlich nicht vollständig bekannt ist, kann theoretisch durch geeignetes Manipulieren und Kombinieren von Inhibitoren eine Reduzierung der nahrungsstimulierten Säuresekretion erzielt werden. Dabei stehen die Histamin- H_2 -Blocker und die antimuskarinischen Substanzen durch ihre signifikante Supprimierung der gastralen Säuresekretion im Vordergrund. Bei Betrachtung dieser beiden Stoffgruppen fällt die Entwicklung von auf molarer Basis immer potenteren Substanzen auf. Dadurch ist die Möglichkeit gegeben, die Applikation auf einmal täglich zu reduzieren, bei gleichbleibender Säuresupprimierung.

Antimuskarinika

Der menschliche Körper besitzt zwei Typen von cholinergen Rezeptoren: Muskarin- und Nikotinrezeptoren. Acetylcholin stimuliert die Muskarinrezeptoren im Magen zur Säuresekretion. Zahlreiche tertiäre und quartäre Ammoniumverbindungen hemmen die gastrale Säuresekretion vor allem durch Blockade der Muskarinrezeptoren (39). Ihr Nachteil ist jedoch die fehlende Spezifität. Sie blockieren zusätzlich die weit verbreiteten Muskarinrezeptoren in anderen Geweben und produzieren so schwere Nebenwirkungen. Im Gegensatz zu konventionellen Muskarinantagonisten wie Atropin besitzt Pirenzepin (Gastrozepin) Selektivität für die M_1 -Subklasse der muskarinischen Rezeptoren, die vor allem in sympathischen autonomen Ganglien und in der Parietalzell-Mukosa vorzufinden sind (24, 48, 70, 89, 143). Pirenzepin, eine trizyklische Substanz, hemmt selektiv die vagal induzierte Säure- und Pepsinsekretion in Dosen, die den Vaguseffekt auf die gastrale Entleerung oder das Herz nicht beeinflussen (38). Die Suppression der basalen und stimulierten Säureproduktion durch Pirenzepin ist dabei vor allem durch die Reduktion der gesamten Volumensekretion bedingt. Die säuresekretorische Hemmung ist nur schwach ausgeprägt (66, 70) und unterliegt der konventionellen H_2 -Blocker. Londong et al. (73) und Williams et al. (145) konnten jedoch in ihren Untersuchungen mit Kombinationsdosen von Pirenzepin mit H_2 -Blockern eine signifikante Steigerung der Säuresuppression im Vergleich zu den Einzelapplikationen nachweisen. Dadurch ergab sich die Vermutung, daß Pirenzepin durch die Kombination mit H_2 -Blockern eine synergistische Potenzierung erfährt, was in unserer Studie genauer betrachtet werden sollte.

Telenzepin, ein neu entwickeltes Analogon von Pirenzepin, besitzt einen modifizierten Trizyklus bei unveränderter Seitenkette. Telenzepin weist ebenfalls die Selektivität für M_1 -Muskarinrezeptoren auf, ist jedoch auf molarer Basis 10- bis 30-fach stärker antisekretorisch wirksam als Pirenzepin (87). Es hemmt dosisabhängig die durch

Scheinfütterung und Pentagastrin stimulierte Säuresekretion, zeigt dabei jedoch im Vergleich zu Pirenzepin eine ausgeprägtere Suppression der Speichelproduktion (66, 87). Da die vorliegenden Untersuchungen mit Telenzepin noch stark limitiert sind, muß in weiteren Studien die tolerable Dosis erst noch geklärt werden, bevor diese Substanz klinische Anwendung finden kann.

H₂-Rezeptorantagonisten

Der Effekt von Histamin ist gebunden an die Rezeptoren H₁ und H₂. H₁-Rezeptoren sind in der glatten Muskulatur der Bronchien, des Dünndarms und der Gefäße zu finden, während die H₂-Rezeptoren an der Parietalzelle und am Uterus sitzen (26). Die H₂-Rezeptoren werden durch spezifische H₂-Rezeptorantagonisten wie Cimetidin, Ranitidin und Famotidin blockiert. Der zweite kommerziell verfügbare H₂-Rezeptorantagonist war Cimetidin (Tagamet), dessen Struktur wie Histamin einen Imidazolring enthält (91). Cimetidin reduziert signifikant die nahrungs- und pentagastrin- sowie die durch Histamin, Acetylcholin und Insulin stimulierte Magensäuresekretion (13, 104). Cimetidin besitzt mit sechs Stunden eine relativ kurze Wirkungsdauer (91). Als Nebenwirkungen von Cimetidin traten nur selten geistige Verwirrungszustände - besonders bei älteren Patienten mit hepatischer oder renaler Insuffizienz -, Gynäkomastie, Impotenz und Interaktionen mit anderen Medikamenten wie Warfarin, Theophyllin und Propranolol auf (57, 91). Cimetidin erhöht den Prolaktinspiegel (43). Es beeinflusst den Metabolismus verschiedener Medikamente durch Wechselwirkung mit dem Cytochrom-P-450-System (91). Diese Nebenwirkungen sowie die Tatsache, daß Cimetidin auf molarer Basis eine vier- bis zwölfmal schwächere säuresupprimierende Wirkung besitzt als Ranitidin (Zantic, Sostril) (43, 90, 140), veranlaßten uns, in unserer Studie Ranitidin statt Cimetidin zu verwenden. - Ranitidin zeigt in der Ulkusrezidivprophylaxe signifikant bessere Ergebnisse als Cimetidin (33). Ranitidin

besitzt im Gegensatz zum Imidazolring von Cimetidin einen Furanring (151). Es zeigt keine Bindung an androgene Rezeptoren und führt nicht zu Impotenz und Gynäkomastie (52, 151). Ein weiterer Vorteil von Ranitidin liegt in dem fehlenden Interaktionspotential mit Medikamenten mit hepatischem Metabolismus. Während Cimetidin aufgrund seiner Affinität zu Cytochrom-P-450 die Verstoffwechslung zahlreicher Medikamente verlangsamt, ist diese Affinität bei Ranitidin nur in sehr hoher Dosierung ausgeprägt (27, 49). So bewirkt Ranitidin in niedrigeren Dosen und bei geringerer Plasmakonzentration eine ausgeprägtere und länger anhaltende Säurereduktion bei gleichzeitig geringeren Nebenwirkungen als Cimetidin.

Auf der Suche nach auf molarer Basis immer potenteren Substanzen wurde in den Jahren 1979/80 in Japan Famotidin (Pepdul), ein thiazolhaltiger H_2 -Rezeptorantagonist entwickelt. Famotidin stellt auf Gewichtsbasis den derzeit stärksten H_2 -Rezeptorantagonisten dar. Die menschliche Säuresekretion wird im Vergleich zu Cimetidin ca. 20- bis 40-fach und im Vergleich zu Ranitidin ca. achtfach stärker unterdrückt (85, 88, 118). Mit einer Dosierung von einmal 40 mg am Abend beim peptischen Ulkus entsprechen die Abheilungsraten denen, die für Cimetidin und Ranitidin in der herkömmlichen Dosierung bekannt sind (85). Famotidin zeigt keine Affinität für Androgenrezeptoren (88) und beeinflusst nicht das Serumgastrin, -prolaktin oder die Gonadotropine (40). Selbst nach 20 Stunden ist noch eine Hemmung der basalen Säuresekretion von 60 % nachzuweisen. Nach Absetzen der Medikation klingt die Wirkung jedoch rasch ab (88). Um genaue Aussagen über die Nebenwirkungen von Famotidin machen zu können, bedarf es noch der längeren Beobachtung der klinischen Anwendung.

Substituierte Benzimidazole

Die potenteste antisekretorische Substanz, die derzeit zur Verfügung steht, ist Omeprazol, ein substituiertes Benzimidazol. Es supprimiert in einer dosisabhängigen langandauernden Wirkung die basale und stimulierte gastrale Säuresekretion. Bei einmaliger Verabreichung von einer täglichen Dosis von 30 mg per os, wird Anazidität über 24 Stunden erreicht (16, 71). Omeprazol hemmt selektiv, nicht kompetitiv die H^+/K^+ -ATPase. Dieses Enzym an der säuresezernierenden Oberfläche der Parietalzelle stellt den aktiven Transportmechanismus der H^+ -Ionensekretion in das Magenlumen dar (150, 151). Die Wirkung auf die Protonenpumpe - der wahrscheinlich letzten Stufe in der gastralen Säuresekretion - ermöglicht zum erstenmal die intragastrale Azidität zu reduzieren, unabhängig von der Art des Ausgangsstimulus.

Omeprazol in Dosen von mindestens 20 mg einmal täglich zeigt Heilungsraten von Duodenalulzera zwischen 60 - 80 % innerhalb zwei Wochen und zwischen 90 - 100 % innerhalb vier Wochen (17). Klinische Erfahrungen mit Omeprazol sind derzeit noch begrenzt. Jedoch tolerierte die Mehrheit der Patienten mit peptischer Ulkuserkrankung die Therapie mit Omeprazol sehr gut. Eine Beeinflussung der Sekretion von Intrinsic-Faktor oder anderer gastrointestinaler Hormone mit Ausnahme von Gastrin konnte nicht nachgewiesen werden (17). Cederberg et al. (15) und Müller et al. (86) beschrieben bei Kurzzeitverabreichung von Omeprazol einmal täglich, einen Anstieg des Serumgastrinspiegels. Diese Hypergastrinämie, die auch bei starker Reduzierung der intragastralen Azidität auftritt, kehrt jedoch ein bis zwei Wochen nach Absetzen von Omeprazol auf Normalwerte wieder zurück (17). Toxikologische Studien bei Ratten haben gezeigt, daß sehr hohe Dosen von Omeprazol, über zwei Jahre verabreicht, eine Hyperplasie der gastralen enterochromaffinähnlichen Zellen hervorrufen und zu einem Karzinoid führen (21). Studien an Patienten mit Duodenalulzera oder Zollinger-

Ellison-Syndrom zeigten jedoch keine Veränderung der Mukosa, die auf ein erhöhtes Risiko für Karzinoidtumoren bei therapeutischen Dosen hinwies (17). Ob Omeprazol in der klinischen Anwendung der Kombination von H_2 -Blockern mit Pirenzepin vorzuziehen ist, muß erst noch in weiteren Studien geklärt werden.

3 Theoretische Grundlagen zur klinischen Prüfung von Arzneimittelkombinationen nach Pösch

Das Zusammenwirken von Pharmaka, auch als Synergismus bezeichnet, kann grundsätzlich nach den Dosen oder nach den resultierenden Effektgrößen quantitativ bewertet werden. Dosis und Effekt korrelieren im allgemeinen jedoch nicht linear, sondern sie stehen in einer logarithmischen Abhängigkeit voneinander (26, 60). Dies verdeutlicht die in Abb. 1 dargestellte Dosis-Wirkungskurve.

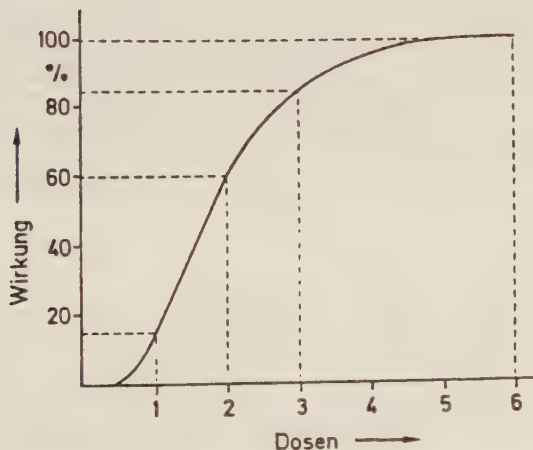


Abb. 1: Schematische Darstellung einer Dosis-Wirkungskurve
Ordinate: Wirkung in Prozent der maximal möglichen
Abszisse: Dosen in Vielfachen der Einheit.
Eingezeichnet sind die Wirkungen der ein-, zwei-,
drei- und sechsfachen Dosis (Kuschinsky et al.
(60)).

Verdoppelung der Dosis führt deshalb nicht zur einfachen Verdoppelung der Wirkung, sondern entspricht der Addition der Wirkung auf der Dosis-Wirkungskurve. Die angegebene Dosis-Wirkungskurve zeigt, daß die einfache Dosis eine Reaktion auslöst, die 15 % der maximalen Wirkung entspricht. Die doppelte Dosis weist jedoch nicht einen Effekt von 30 %, sondern von 60 % der maximalen Wirkung auf.

Will man zwei Stoffe kombiniert an ihren Dosen vergleichen, muß man stets Wirkungsäquivalente heranziehen (26). Abb. 2 zeigt ein Schema der Möglichkeiten von Kombinationswirkungen beim Zusammenwirken zweier Komponenten. Die zwei Grundtypen der Kombinationswirkung sind Antagonismus und Synergismus, wobei sich letzterer noch unterteilen läßt in additiv und überadditiv. Im Falle eines additiven Synergismus gilt, daß äquieffektive Dosen von A und B einen Effekt auslösen, der dem der doppelten Dosis A auf der Dosis-Wirkungskurve entspricht. Beide Stoffe wirken am selben Rezeptor, wobei Stoff B die gleiche Intrinsic-Aktivität besitzt wie A (97). Ergibt die Kombination zweier äquieffektiver Substanzen mehr als nach dem Verlauf der Dosis-Wirkungskurve erwartet werden darf, so spricht man von überadditivem Synergismus oder Potenzierung. Die Wirkungsmechanismen dieser beiden Stoffe sind verschieden (97).

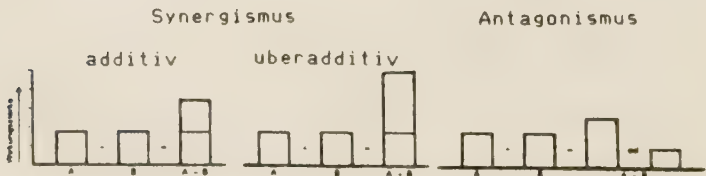


Abb. 2: Schema der Möglichkeiten von Kombinationswirkungen beim Zusammenwirken zweier Komponenten. Verglichen sind Wirkungsstärken (Forth et al. (26)).

Grundvoraussetzung zur klinischen Prüfung von Arzneimittelkombinationen ist nach Pösch (92, 95, 96, 98) zunächst das Auffinden von äquieffektiven Dosen der beiden Substanzen. Erweist sich die Monotherapie mit einer bestimmten Dosis des Arzneimittels A mit einer Monotherapie einer bestimmten Dosis des Arzneimittels B als äquieffektiv ($1 A = 1 B$), so kann bei geeigneten Prüfungsbedingungen ein überadditives Zusammenwirken der Arzneimittel A und B klinisch nachgewiesen werden. Die Methode basiert auf der Überlegung, daß additive äquieffektive Dosen, z. B. $0,5 A + 0,5 B$, bei additivem Synergismus die gleiche Wirkung wie 1 A oder 1 B ergeben müssen (= keine Potenzierung (95)). Ist der Effekt der kombinierten halben äquieffektiven Dosen signifikant stärker als der der vollen Einzeldosen, so ist dies ein Nachweis für Potenzierung (96). In unserer Studie verwendeten wir zusätzlich Kombinationen mit $0,25 A + 0,75 B$ und $0,75 A + 0,25 B$, die bei additivem Synergismus erneut die gleiche Wirkung wie 1 A oder 1 B zeigen müßten. Nur ein gegenüber den Einzelapplikationen 1 A und 1 B signifikant stärkerer Effekt spricht für eine Potenzierung. Da die Wirkungsmechanismen von Ranitidin und Pirenzepin, wie zuvor bereits aufgezeigt, verschieden sind, ist theoretisch die Möglichkeit einer Potenzierung, d. h. eines überadditiven Synergismus gegeben.

4 Dosierungsplan

Londong et al. (73, 74) konnten in ihren Untersuchungen nachweisen, daß die Kombination von H_2 -Blocker und Pirenzepin die Magensäuresekretion signifikant stärker hemmt als die Einzelapplikation. Bisher war der Interaktionsmechanismus zwischen diesen beiden Substanzen nicht geklärt. Um dieser Frage nachzugehen, wurde die Methode nach Pösch (92, 95, 96, 98) zur Prüfung von Arzneimittelkombinationen unseren Untersuchungen zugrunde gelegt. Voraussetzung für diese Interaktionsuntersuchung ist

zunächst, wie oben bereits erwähnt, das Bestimmen von äquieffektiven Dosen der beiden Substanzen, um danach diese Substanzen in bestimmten Anteilen ihrer äquieffektiven Dosen zu kombinieren. Studien über Dosis-Wirkungsbeziehungen von oral verabreichtem Pirenzepin und Ranitidin beim Menschen standen zum Zeitpunkt der Versuchsplanung nur sehr begrenzt zur Verfügung. Stockbrügger et al. (128) hatten nachgewiesen, daß 2 x 25 mg Pirenzepin, über zwei Tage verabreicht, die basale Säuresekretion um 50 - 55 % und die pentagastrinstimulierte um 26 - 30 % hemmten. Toulet (135) zeigte 1978 in seinen Untersuchungen, daß 75 mg Pirenzepin per os die pentagastrinstimulierte Säuresekretion um 46 % und 100 mg Pirenzepin um 56 % reduzierten. Für 50 - 150 mg Ranitidin konnten Simon und Kather (113) unter Pentagastrinstimulierung eine annähernd lineare Dosis-Wirkungsbeziehung aufzeigen. Dabei reduzierten 50 mg Ranitidin die Gesamtsäuresekretion um 40 %, während 100 mg Ranitidin eine Hemmung um 74 % erlangte.

Diese vorliegenden Dosis-Wirkungsuntersuchungen ließen uns vermuten, daß Dosen von Ranitidin und Pirenzepin in einem Bereich von 50 bis 100 mg äquieffektiv sein könnten.

Problemstellung

Die Parietalzellfunktion wird von mindestens drei verschiedenen Rezeptoren reguliert: einem Histamin- H_2 -, einem Muskarin- und einem Gastrinrezeptor. Die kombinierte Anwendung von H_2 -Rezeptorblockern und klassischen Antimuskarinika wie Atropin hemmt die stimulierte Magensäuresekretion des Menschen stärker als die Einzelgabe (132). Diese Beobachtung konnten Londong et al. (73, 74) und Williams et al. (145) in ihren Kombinationsuntersuchungen mit H_2 -Rezeptorblockern und Pirenzepin, einem selektiven Muskarinantagonisten mit M_1 -Rezeptorselektivität, bestätigen. Reduzierte Dosen von Cimetidin oder Ranitidin in Kombination mit Pirenzepin supprimierten die stimulierte Magensäuresekretion stärker als das Einzelmedikament in voller Dosierung.

Diese Ergebnisse ließen eine synergistische Interaktion dieser beiden Substanzen an der Parietalzelle vermuten. Bis jetzt konnte jedoch noch nicht nachgewiesen werden, ob es sich dabei um einen additiven oder um einen synergistischen, d. h. potenzierenden Effekt handelt.

Ziel unserer Studien war es, diesen Interaktionsmodus zwischen Ranitidin und Pirenzepin anhand der Anleitungen zur klinischen Prüfung von Arzneimittelkombinationen nach Pösch zu untersuchen. Dabei stellten sich folgende Probleme und Fragen:

- 1) Zunächst Auffinden von äquieffektiven Dosen von Ranitidin und Pirenzepin als Grundvoraussetzung für die Kombinationsuntersuchung.
- 2) Kann durch die Kombination von reduzierten Dosen der äquieffektiven Dosen von Ranitidin und Pirenzepin eine stärkere säuresupprimierende Wirkung erzielt werden als durch die Einzelsubstanzen in voller Dosierung? Dies würde für eine synergistische Interaktion sprechen.

- 3) Spielt sich die Interaktion von Ranitidin und Pirenzepin nur auf pharmakodynamischer Ebene ab oder lassen sich auch pharmkokinetische Einflüsse nachweisen?
- 4) Läßt sich durch Reduktion der Einzeldosen der Medikamente in der Kombination eine Reduktion der Nebenwirkungen ohne Haupteffektverlust zeigen?

Um diesen Fragen nachgehen zu können, führten wir zwei placebokontrollierte, doppelblinde und randomisierte Studien durch - unter Verwendung der Methode der intragastralen Titration der peptonstimulierten Magensäuresekretion. Dabei ist darauf hinzuweisen, daß unsere Studien Akutversuche darstellen und keine Aussage über eine Langzeitanwendung treffen.

Methodik

1 Versuchsplanung

Beiden Sekretionsstudien ging die Aufstellung eines genauen Untersuchungsprotokolls voraus (23. August 1982 - 1. Protokoll; 7. Februar 1983 - 2. Protokoll). In ihnen wurde das Ziel der Studie, die Methode, die zu untersuchenden Parameter sowie die Ausschlusskriterien für die Probanden festgelegt. Die Untersucherin hatte sich bei ihren Tätigkeiten streng an das Protokoll zu halten. Der Abstand zwischen zwei Tests eines Probanden mußte mindestens drei Tage betragen; er durfte nicht länger als 14 Tage sein.

Die Firma Dr. Karl Thomae GmbH, Biberach, stellte uns die Pirenzepin- sowie die Placebotabletten zur Verfügung. Ranitidin- und Placebokapseln erhielten wir von der Fa. Glaxo Pharmazeutika GmbH, Bad Oldesloe.

Da bei diesen Studien Pharmaka verwendet wurden, die zum Zeitpunkt der Untersuchungen vom Bundesgesundheitsamt zum klinischen Gebrauch bereits zugelassen waren und in Klinik und Praxis Anwendung fanden und sich die Testanordnung in mehreren vorausgegangenen Testserien des untersuchenden Laboratoriums als zuverlässig erwiesen hatte, wurden die Protokolle nicht der Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Ludwig-Maximilians-Universität München vorgelegt. Die Deklarationen von Helsinki (147) und Tokio (148) über Versuche am Menschen wurden beachtet.

Die Sekretionsstudien wurden doppelblind, randomisiert, placebokontrolliert und im intraindividuellen Vergleich vorgenommen. Die biometrische Abteilung^a der Fa. Dr. Karl Thomae GmbH, Biberach, arbeitete uns freundlicherweise die Randomisationspläne aus (1. Plan - Nr. 12.96; 2. Plan - Nr. 12.103). Zwei an der technischen Durchführung nicht beteiligte Mitarbeiter unseres Labors stellten die nach diesen Plänen vorgegebene Medikation ohne Kenntnis der

Untersucherin zusammen. Den Randomisationscode erhielt die Untersucherin erst nach Beendigung des letzten Versuchs der jeweiligen Testreihe.

* Ich danke Herrn Dr. Scheu, Biometrische Abteilung der Fa. Dr. Karl Thomae GmbH, Biberach, für die Aufstellung der Randomisationspläne.

Dank gilt auch Herrn Dr. G. Bozler, Abteilung für Biochemie der Fa. Dr. Karl Thomae GmbH, für seine konstruktive Hilfe bei der Planung dieser Sekretionsstudien.

2 Probanden

Für die erste Testreihe zur Ermittlung äquieffektiver Dosen von Pirenzepin und Ranitidin auf die peptonstimulierte Magensäuresekretion wurde ein männliches Kollektiv von zehn gesunden Studenten ausgewählt. Männer weisen einen signifikant höheren "Peak Acid Output" auf als Frauen des gleichen Alters (25). Die Probanden waren im Median 27 (23 bis 30) Jahre alt und 182 (176 bis 190) cm groß; sie hatten ein Durchschnittsgewicht von 73 (62 bis 90) kg.

An der zweiten Sekretionsstudie zur Ermittlung des Interaktionsmechanismus von Pirenzepin und Ranitidin nahmen neun der zehn Studenten aus der ersten Sekretionsstudie teil.

Jeder Proband mußte zur Probe eine Magensonde schlucken, um die Ausgeprägtheit des Würgereflexes und die Tolerierbarkeit der liegenden Magensonde zu testen. Es wurden Kandidaten bevorzugt, für die diese individuell verschieden ausgeprägte Streßsituation am geringsten war, und von denen man annehmen konnte, daß sie die vorgesehenen Sekretionsstudien mit mehreren intraindividuellen Vergleichen problemlos durchführen würden. Alle Probanden unterzogen sich vor Beginn der Sekretionsstudien einer fachärztlichen körperlichen Untersuchung, einschließlich EKG*. Anamnestisch durfte sich kein Hinweis für eine akute oder chronische Magen-, Darm-, Galle- oder Pankreaserkrankung ergeben. Als weitere Ausschlußkriterien galten rezidivierendes Sodbrennen oder irgendeine Dauermedikation.

- * Ich danke Frau Dr. Vera Londong, Medizinische Klinik Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität München, für die ärztlichen Voruntersuchungen der Probanden.

Tab. 1: Hämatologische und klinisch-chemische Laborparameter
der zehn gesunden männlichen Probanden.

Probanden-Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	$\bar{x}$
Leuco/ μ l	6100	5300	5100	4500	7500	6600	4000	3100	4500	4400	5100
Ery $\cdot 10^6$ / μ l	4,74	4,90	4,61	4,99	4,96	5,54	5,25	4,81	5,59	5,76	5,1
Hb (g %)	14,4	16,6	16,4	16,4	16,5	17,5	16,1	14,2	15,8	16,1	16,0
Hk (Vol %)	41,0	41,5	41,0	42,5	41,5	51,5	42,5	39,5	45,5	46,5	43,3
Thrombo $\cdot 10^3$ / μ l	296	187	132	164	218	183	140	142	128	204	179
Diff.-Blutbild	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.	---
U-Status	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.	---
Sediment	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.	o.B.	---
Glucose (mg/dl)	87	97	78	83	79	55	69	87	89	68	79
Gastrin (pg/ml)	19	21	18	36	37	26	15	29	20	17	24
BKS (mm)	3/10	3/8	2/7	1/2	3/7	1/3	2/4	12/17	1/4	1/4	3/7
Cr (mg/dl)	0,8	0,9	1,0	0,9	1,0	0,8	1,1	1,2	0,7	0,9	0,9
Na $^+$ (mval/l)	144	141	143	145	142	140	144	134	144	143	142
Ka $^+$ (mval/l)	4,5	3,8	4,2	4,3	4,1	4,1	4,7	4,4	4,2	3,9	4,2
Ca $^{++}$ (mval/l)	4,4	4,7	4,8	5,3	4,8	4,8	4,9	5,0	4,5	4,8	4,8
GOT (E/l)	9	8	12	9	11	12	8	10	8	8	10
GPT (E/l)	8	9	11	14	12	10	7	10	6	6	10
APH (E/l)	115	131	83	94	109	101	66	105	100	93	100
Bil (mg/dl)	0,5	1,6 m	0,6	0,8	0,9	0,8	1,2	0,6	0,4	0,8	0,8
Eiweiß (g/dl)	6,6	6,9	8,2	6,9	8,4	7,3	7,0	7,7	7,4	6,7	7,3
PI (%)	89	86	65	87	80	71	69	74	95	85	80
HN (mg/dl)	12,3	15,0	20,3	16,0	16,0	12,5	16,0	19,0	10,0	11,0	14,8
HS (mg/dl)	5,3	6,6	5,2	5,2	4,0	2,6	4,6	5,9	5,7	5,8	5,1
r-GT (E/l)	9	14	11	12	11	8	7	10	7	8	10

Um mögliche organische Erkrankungen, die sich der körperlichen Untersuchung entzogen hätten, weitgehend auszuschließen, wurden zusätzlich die in Tabelle 1 zusammengestellten hämatologischen und klinisch-chemischen Laborparameter sowie das Nüchtern gastrin im Serum bestimmt und ein standardisierter Urinstatus durchgeführt.

Alle Laborparameter waren im Normbereich - bis auf den Gesamtbilirubinwert des Probanden 2, der außerhalb des 2s-Bereiches lag. Selbst bei wiederholten Bestimmungen zeigte das Bilirubin bei ihm einen immer leicht erhöhten Wert. Anamnestisch gab der Proband an, gelegentlich auch einen angedeuteten Sklerenikterus zu haben. Da die übrigen leberspezifischen Laborparameter im Normbereich lagen, wurde ein M. Meulengracht (leichter Mangel an Glukuronyltransferase) angenommen. Somit bestand kein Anlaß, ihn von der Sekretionsstudie auszuschließen.

Die Probanden wurden sowohl schriftlich wie mündlich ausführlich über Risiko sowie Sinn, Zweck und Art der Durchführung der Sekretionsstudie informiert. Sie wurden auf ihr Recht hingewiesen, jederzeit wieder aus der Studie aussteigen zu können. Die Einnahme jeglicher Art von Medikamenten, einschließlich Sedativa und Analgetika wie Aspirin o. ä. war während der beiden Tage vor jeder einzelnen Untersuchung verboten. Ebenso war nach 22.00 Uhr am Vorabend des Untersuchungstages Nahrungsaufnahme und Rauchen untersagt. Die Probanden wurden angehalten, vor den jeweiligen Testtagen ausreichend lange zu schlafen und während der ganzen Sekretionsstudie auf größeren Alkoholgenuß zu verzichten. Jeder Teilnehmer erklärte schriftlich sein Einverständnis.

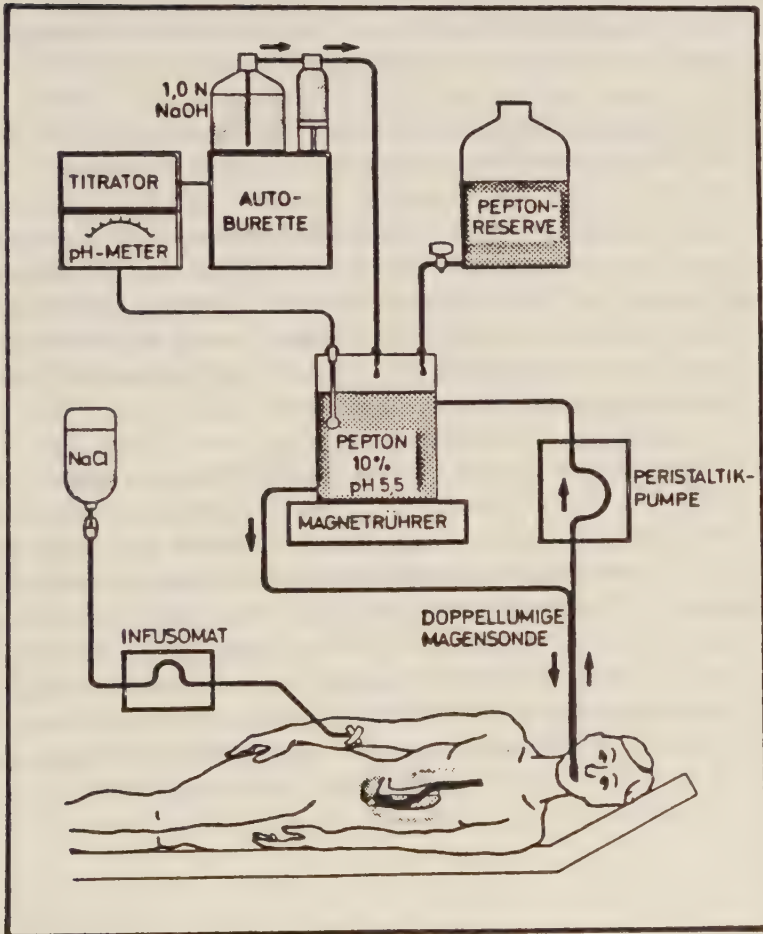
Für die an der Studie beteiligten Probanden schloß die Fa. Glaxo Pharmazeutika GmbH, Bad Oldesloe, eine spezielle Probandenversicherung ab (Gerling-Konzern, allg. Versicherungs-AG, 5000 Köln 1, Versicherungsschein Nr. 1/000/00/25/8160194/16).

3 Intragastrale Titration der peptonstimulierten Magensäure

Als Sekretionsmodell wurde die von Fordtran und Walsh (27) publizierte und von Becker (3) modifizierte intragastrale Titration der peptonstimulierten Säuresekretion verwendet. Abbildung 3 zeigt eine schematische Darstellung dieser Methodik.

Eine 10%-ige wäßrige Bacto-Pepton-Lösung (Bacto-Peptone, Difco Laboratories, Detroit, Michigan, USA) diente als nahrungssäquivalenter Sekretionsreiz. Peptone (Polypeptide und Aminosäuren) sind starke Stimuli der Säuresekretion und der Gastrinfreisetzung (32). Eine doppellumige Magensonde - zwei mit Tetrahydrofuran selbst zusammengeklebte Duodenalsonden (Typ Levin Ch 16, Fa. Braun Melsungen), deren blinde Enden zur Vergrößerung des Umwälzvolumens abgeschnitten wurden - gewährleistete den Zu- und Abfluß der Peptonlösung von und zum Magen. Über den zuführenden Schenkel wurde aus einem Titriergefäß die Peptonlösung mit pH 5.5 und einer Temperatur von ca. 30 °C in den Magen geleitet. Der ableitende Schenkel der Sonde war über eine Peristaltikpumpe (Blutpumpe BP 742, Fresenius, Bad Homburg) ebenfalls mit dem Titriergefäß verbunden. Eine mittlere Pumpleistung von 250 bis 280 ml/min garantierte die kontinuierliche Umwälzung des Mageninhalts. Das Titriergefäß befand sich ca. 50 cm oberhalb der Probandenliege. Die durch diesen Druckgradienten entstandene Fließgeschwindigkeit in dem zum Magen führenden Sonden-schenkel konnte durch eine Schlauchklemme geregelt werden. Ein Magnetrührer (E 549, Deutsche Metrohm GmbH und Co, Filderstadt) sorgte für die permanente Durchmischung der zu- und abgeführten Peptonlösung. Auf einem pH-Meter (E 603, Deutsche Metrohm GmbH und Co, Filderstadt) zeigte sich digital das aktuelle pH der Peptonlösung, das eine ph-Elektrode (EA 125, Metrohm Ag, Herisau, Schweiz) im Titriergefäß registrierte. Der Zulauf der als Titrans

Abb. 3: Schematische Darstellung der intragastralen Titration (modifiziert nach Mühlbauer (84)).



verwendeten in Natronlauge wurde automatisch bei abweichendem pH-Istwert über einen automatischen Kombititrator (Deutsche Metrohm GmbH und Co, Filderstadt) bis zum eingestellten pH-Sollwert von 5,5 geregelt. Ein pH von 5,5 bietet bei der intragastralen Titration die größtmögliche Säurestimulation und eine exakte Titration (27, 53, 76).

Die Magensäuresekretion errechnete sich aus dem durch die Autobürette angezeigten Verbrauch an in Natronlauge, die zur Konstanthaltung des pH-Sollwertes erforderlich war (1 mmol titrierte NaOH = 1 mmol sezernierte HCl). Diese Menge an verbrauchtem Titrans entspricht nach Fordtran und Walsh (27) der "Netto-Sekretion" an Magensäure (Säureverlust durch Rückdiffusion von H^+ -Ionen aus dem Magen in das Blut, Beimengungen von basischem Speichel-, Gallen- und Pankreassekret sowie Mukus).

Vor den Untersuchungen wurde die pH-Elektrode, die zum Schutz vor Austrocknung in 3 mol KCl-Lösung aufbewahrt wurde, mit Hilfe von zwei Pufferlösungen (pH 4,0 und pH 7,0) geeicht. Zur Herstellung der Stimulationslösung wurden 100 g Bacto-Pepton-Pulver in 1 l Aqua dest., auf ca. 40 °C erwärmt, aufgelöst. Die Lösung konnte etwa drei Tage im Kühlschrank aufbewahrt werden, ohne daß eine bakterielle Kontamination befürchtet werden mußte. Unmittelbar vor Testbeginn wurde die Peptonlösung im Wasserbad auf ca. 30 °C erwärmt und mit 96%-iger Essigsäure auf den pH-Sollwert von 5,5 titriert.

4 Dosierung der Medikamente

Aufgrund der in der Einleitung bereits dargestellten Überlegungen von Pösch (96, 98) führten wir zwei randomisierte Versuchsserien durch. Die erste diente der Ermittlung äquieffektiver Dosen von Ranitidin und Pirenzepin. In der zweiten Serie wurde die supprimierende Wirkung der Medikamente auf die Magensäuresekretion unter reduzierten Kombinationsdosierungen untersucht.

Nach den in der Einleitung zitierten Dosis-Wirkungsuntersuchungen war anzunehmen, daß Dosen von Ranitidin und Pirenzepin in einem Bereich von 50 bis 100 mg äquieffektiv sind. Zum Nachweis dieser Äquieffektivität diente die erste Versuchsserie. Die Probanden erhielten entsprechend einem vorher festgelegten Randomisationsplan pro Test immer zwei Tabletten und eine Kapsel (sog. "double-dummy"-Technik).

Herr Dr. H. Krohn, klin. Pharmakologe der Firma Glaxo Pharmazeutika GmbH, bestätigte in eigenen Untersuchungen mit Zerfallstests, daß kein Unterschied in der Pharmakokinetik von Ranitidin bei Verwendung von Ranitidin in Kapseln oder Ranitidin-Tabletten besteht (58). Die Kapseln wurden freundlicherweise von der Firma Glaxo Pharmazeutika GmbH eigens für unsere Untersuchungen mit der erforderlichen Menge an Ranitidin als Wirkstoff sowie mit Laktose als Placebo gefüllt.

Dosierungsschema der ersten Sekretionsstudie:^{*}

(Pir. = Pirenzepin; Ran. = Ranitidin; Plac. = Placebo)

1. - 50 mg Pir.-Tbl. + Plac.-Tab. + Plac.-Kapsel
2. - 2 x 50 mg Pir.-Tbl. + Plac.-Kapsel
3. - 2 x Plac.-Tbl. + 50 mg Ran.-Kapsel
4. - 2 x Plac.-Tbl. + 100 mg Ran.-Kapsel
5. - 2 x Plac.-Tbl. + Plac.-Kapsel

Zur Untersuchung der additiven oder überadditiven Wirkung der Kombination von Pirenzepin und Ranitidin nahmen neun der zehn Probanden in der zweiten Sekretionsstudie ebenfalls zwei Tabletten und je eine Kapsel ein.

Dosierungsschema der zweiten Sekretionsstudie:^{*}

(A = 100 mg Pirenzepin; B = 50 mg Ranitidin)

1. - 25 mg Pir.-Tbl. + 50 mg Pir.-Tbl.
+ 12,5 mg Ran.-Kapsel = 0,75 A + 0,25 B
2. - 50 mg Pir.-Tbl. + Plac.-Tbl.
+ 25 mg Ran.-Kapsel = 0,5 A + 0,5 B
3. - 25 mg Pir.-Tbl. + Plac.-Tbl.
+ 37,5 mg Ran.-Kapsel = 0,25 A + 0,75 B

Die Pirenzepin-Tabletten wiesen folgende Chargen-Nummern auf:

Pirenzepin à 50 mg:	Charge 20611	Chiffre L 53-LS 519
Placebo:	Charge 20612	Chiffre L 54-LS 519
Pirenzepin à 25 mg.	Charge 00121	Chiffre L 40-LS 519
Placebo:	Charge 10751	Chiffre L 41-LS 519

=====

* Ich danke Herrn Dr. M. Hadoke, Fa. Glaxo Pharmazeutika GmbH, Bad Oldesloe, sowie Herrn Dr. O. Tauber, Fa. Dr. Karl Thomae GmbH, Biberach, für ihre tatkräftige Unterstützung.

5 Zeitlicher Testablauf

Die Sekretionsstudie umfaßte insgesamt neun Versuche pro Proband, je fünf Versuche in der ersten Serie, je drei Versuche in der zweiten Serie. Aufgrund der guten Reproduzierbarkeit der peptonstimulierten, intragastralen Titration (84) wurde auf einen erneuten Placebotest der neun Probanden in der zweiten Studie verzichtet. Die Probanden erschienen morgens zwischen 7.00 und 8.00 Uhr, nach einer mindestens zehnstündigen Nahrungs-, Alkohol- und Nikotinkarenz. Sie wurden gebeten, vor Beginn des Sekretionstests ihre Harnblase zu entleeren. Anschließend wurde den Probanden ein peripherer venöser Zugang (argyl Medicut No: 8888-100230 size 18 G, A. Brunswick Company, Belgique) am rechten Unterarm gelegt und 20 ml Venenblut zur Bestimmung eventueller Restplasmaspiegel von Pirenzepin bzw. Ranitidin und des Nüchterngastrins entnommen. Zur Gewinnung von Plasma für die Ranitidin-/Pirenzepinbestimmung verwendeten wir mit Heparin (25 E/ml Blut) beschichtete Monovetten der Firma Sarstedt, Nümbrecht. Die Gastrinbestimmung erfolgte aus Serum. - Um die iv. Kanüle für die weiteren Blutentnahmen offenzuhalten, infundierten wir 0,9%-ige Kochsalzlösung (40 ml/h) über einen Infusomaten (Infusomat II, Fa. B. Braun Melsungen AG, Melsungen). Ein Verdünnungseffekt der Kochsalzlösung auf die Plasmakonzentrationen wurde verhindert, indem die ersten zwei bis drei Milliliter jeder Blutentnahme verworfen wurden. 25 Minuten nach Testbeginn - dem definierten Zeitpunkt "0" - bekam der Proband die entsprechend dem Randomisationsplan vorbereitete Medikation zusammen mit 60 ml Wasser per os. Die Einnahme erfolgte unter Kontrolle der Untersucherin. 45 Minuten später wurde die erste Blutentnahme zur Bestimmung der Plasmakonzentration von Ranitidin bzw. Pirenzepin vorgenommen. Bis zum Legen der Magensonde 80 Minuten nach Medikamentenapplikation wurde der Proband angehalten, aufrecht zu sitzen oder

einige Schritte umherzugehen, um durch diese leichte Bewegung das Liegenbleiben der eingenommenen Substanz im Magen zu verhindern.

Die notwendige Länge der Magensonde wurde für jeden Probanden individuell bestimmt und im Protokoll festgehalten. Es wurde die Strecke vom Mundwinkel über das Kiefergelenk und manubrium sterni zum Processus xiphoideus sterni durch äußeres Anlegen der Sonde gemessen. Zehn Zentimeter an Länge wurden zugegeben, um ein Eintauchen im Korpus-Fundus-Bereich des Magens sicherzustellen. Die Strecke betrug bei den untersuchten Probanden im Median 59,5 (58 - 62) cm. Das Legen der Sonde erfolgte oral am sitzenden Probanden. Zur besseren Gleitfähigkeit wurde sie mit Wasser befeuchtet. Nach intragastraler Platzierung der Sonde legte sich der Proband auf die linke Seite. Er wurde angehalten, diese Lage während der Peptoninstillation so wenig wie möglich zu verändern, um ein konstantes Eintauchen der Sonde im Flüssigkeitsreservoir des abhängenden Magen-Korpusanteils zu gewährleisten. Auch der Verlust des Mageninhalts über den Pylorus in das Duodenum wird durch diese Lage weitgehend vermindert. Auf eine röntgenologische Kontrolle der Sondenlage - wie sie üblicherweise beim Pentagastrintest und von Becker (3) bei der intragastralen Titration vorgenommen wird - wurde verzichtet, da sich in Linksseitenlage die meisten Sonden aufgrund des Ösophago-gastralen Winkels im Korpus-Fundus-Bereich des Magens befinden (41).

Vor Beginn der Peptoninstillation wurden erneut Blutproben zur Gastrin- und Pirenzepin-/Ranitidin-Plasmakonzentrationsbestimmung sowie 1 ml Peptonlösung aus dem Titriergefäß zur Bestimmung der initialen Eiweißkonzentration entnommen. Alle Blutproben wurden sofort nach Abnahme in ein Eiswasserbad gestellt. Nach Beendigung des Versuches wurden sie in der Zentrifuge der Firma Beckmann, USA, Modell Ir-6B bei 4 °C und 3000 U/min 2 x 10

min zentrifugiert. Der Serum- bzw. Plasmaüberstand wurde abpipettiert und bis zum Zeitpunkt der jeweiligen Bestimmung bei -20°C tiefgefroren.

100 Minuten nach Medikamenteneinnahme begann die Instillation. Es wurden 300 ml Peptonlösung über den zuführenden Schenkel der Sonde in den Magen geleitet. 400 ml Lösung befanden sich im Titriergefäß. Durch Regulierung der zu- und abströmenden Flüssigkeitsmenge mittels der Peristaltikpumpe und der Schlauchklemme wurde versucht, bei möglichst großer Pumpleistung ein Fließgleichgewicht zu erreichen. Dies zeigte sich am konstanten Flüssigkeitsspiegel im Titriergefäß. Die Pumpgeschwindigkeit wurde im Protokoll festgehalten. Sie betrug im Mittel zwischen 250 und 280 ml/min. Verluste von Peptonlösung über den Pylorus konnten durch Abnahme des zirkulierenden Volumens sowie durch Ansaugen der Sonde an der Magenwand erkannt werden. Sie wurden sogleich durch Zugabe von Peptonlösung aus einem Reservoirgefäß ersetzt. Diese zusätzlich benötigten Peptonvolumina wurden ebenso wie das am Ende des Tests aus dem Magen abgesaugte Volumen protokolliert. Die Probanden wurden gebeten, ihren Speichel nicht zu schlucken, sondern auf einen bereitgelegten Zellstoff abfließen zu lassen. Dies sollte die Beeinflussung der Magensekretion durch den basischen Speichel vermindern. Zugleich erhielt man einen grob quantitativen Überblick über die Speichelproduktion des Probanden. In fünfminütigem Abstand wurde - bei kontinuierlicher Titration - die verbrauchte NaOH-Menge und damit die sezernierte Magensäuremenge notiert und in $\text{mmol H}^{+}/15\text{min}$ bzw. $\text{mmol H}^{+}/3\text{h}$ berechnet. Probenentnahmen zur Bestimmung von Gastrin und Eiweiß erfolgten in der ersten Stunde der intragastralen Titration viertelstündlich, später halbstündlich wie die Pirenzepin-/Ranitidin-Plasmakonzentrationsbestimmungen. - Eine schematische Darstellung des Versuchsablaufs findet sich in Abb. 4.

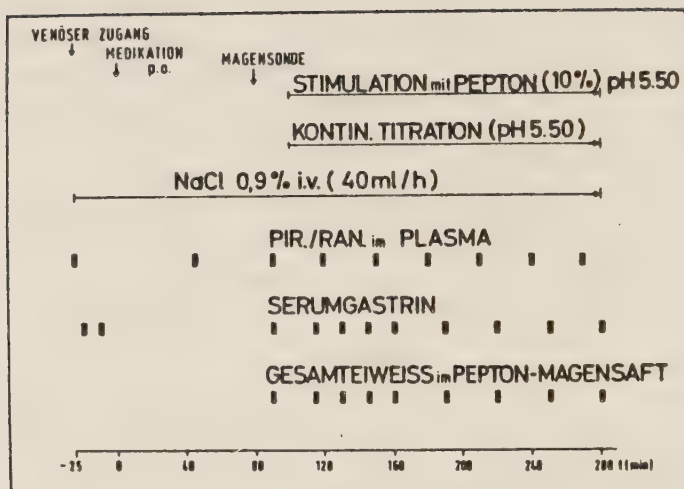


Abb. 4: Versuchszeitplan für unsere Untersuchungen mit Ranitidin, Pirenzepin und reduzierten Dosenkombinationen.

Vor und unmittelbar nach jedem Versuch wurden die Probanden nach Nebenwirkungen befragt, die während oder bis zu 24 Stunden nach dem Test aufgetreten waren. Alle diesbezüglichen Angaben wurden im intraindividuellen Versuchsprotokoll festgehalten.

6 Meßmethoden

6.1 Säuresekretion

Die Säuresekretion, abzulesen am Verbrauch der 1 n NaOH-Lösung, wurde kontinuierlich gemessen und in fünfminütigem Abstand protokolliert. Der Verbrauch an titrierter 1 n Natronlauge entspricht dabei der sezernierten Menge an Magensäure (1 mmol NaOH = 1 mmol HCl). Für den intra-individuellen Vergleich der jeweiligen Säureproduktion unter den einzelnen Medikationen wurde die Sekretion im 15-Minuten-Intervall zusammengefaßt und als $H^+/15min$ bzw. die Gesamtproduktion als $H^+/3h$ angegeben.

6.2 Gastrin

6.2.1 Gastrin-Radioimmunassay

Die Serumgastrinkonzentration wird mit Hilfe eines Radioimmunassays (RIA) bestimmt. Diese empfindliche Methode erlaubt die Messung von Hormonkonzentrationen im Bereich von Picogramm pro Milliliter (150). Das Prinzip besteht in einer kompetitiven Reaktion zwischen der im Serum befindlichen Hormonmenge und einer zugesetzten konstanten Menge an radioaktiv markiertem Hormon um die Bindungsstellen eines spezifischen Antikörpers und die anschließende Trennung des antikörpergebundenen vom freien Hormon (34). Der in unserem Labor eingesetzte RIA (51, 69) verwendet als spezifischen Gastrin-Antikörper den von Prof. Dr. J. F. Rehfeld (Kopenhagen, Dänemark) freundlicherweise zur Verfügung gestellten Kaninchenantikörper (Charge 4562) (102). Dieser Antikörper erfaßt den größten Anteil der Gastrinkomponenten I - IV (19, 103). Eine Kreuzreaktion mit Cholezystokinin ist zu vernachlässigen (102). Als Standard wird synthetisches (15-Leucin-) Humangastrin I angewandt, das sich durch chromatographische Reinheit und große Stabilität auszeichnet (149).

Zur Tracer-Herstellung wurde synthetisches Humangastrin I (HG 17, Charge 223627 781, Fa. Fluka, Feinchemikalien GmbH, Neu-Ulm/Donau) nach einer Modifikation von Hunter und Greenwood (46, 65) mit Jod 125 markiert und durch zweimalige Säulenchromatographie mit Sephadex G10 bzw. G25/50 (Fa. Pharmacia Chemicals, Uppsala, Schweden) gereinigt. Die Trennung des antikörpergebundenen vom freien Gastrin geschieht nach der Doppelantikörpertechnik (22) mit Hilfe eines zweiten, gegen Kaninchengammaglobulin gerichteten, präzipitierenden Antikörpers vom Esel (Fa. Paesel GmbH und Co, Frankfurt am Main). Zur Bestimmung der Radioaktivität des Präzipitates dient ein Gamma-Zählgerät (Nuclear Enterprise NE 1600). Die Auswertung erfolgt mit Hilfe der "spline function" über die EDV-Anlage 404/3 (Fa. Siemens) (78). Die angegebenen Gastrinkonzentrationen stellen das arithmetische Mittel aus den routinemäßig durchgeführten Dreifachbestimmungen dar. Die untere Nachweisgrenze liegt bei 2 pg/ml (51). Um die Interassayvariation auszuschalten, wurden alle Serumproben eines Probanden in einem Ansatz verarbeitet.

6.2.2 Berechnung der "Integrierten Gesamtgastrin-freisetzung" (ITAG)

Die Berechnung von ITAG ("integrated total amount of gastrin output") nach der Sehnentrapezregel wurde 1975 von Londong et al. (67) sowie von Gedde-Dahl (31) - nur unter einer anderen Bezeichnung - eingeführt. Sie dient der besseren Quantifizierung der postprandialen Gastrinausschüttung. Hierbei wird die Gesamtfläche unter dem Gastrinprofil berechnet. Im Gegensatz zum "integrated gastrin output" (IGO) (126, 134) bezieht die ITAG die basale Gastrinsekretion mit ein. Die integrierte Gesamtgastrinfreisetzung wird berechnet, indem man den Mittelwert jeweils zweier aufeinanderfolgender Serumgastrinkonzentrationen mit der Anzahl der Minuten des entspre-

chenden Zeitintervalls multipliziert und diese Teilprodukte summiert (9). Die Maßeinheit ist $\text{pg} \times \text{min/ml}$.

6.3 Peptonvolumina

Trotz strikter Linksseitenlage der Probanden über die gesamte Versuchszeit konnte ein Volumenverlust der "Testmahlzeit" über den Pylorus nicht verhindert werden. Der Verlust zeigte sich durch Absinken des Flüssigkeitsspiegels im Titriergefäß. Er wurde sofort durch Peptonlösung aus einem Reservoirgefäß ersetzt, um dem Probanden ein schmerzhaftes Ansaugen der Sonde an der Magenwand zu ersparen. Diese zusätzlich benötigte Menge an Pepton wurde ebenso wie das zu Versuchende aus dem Magen abgesaugte Peptonvolumen protokolliert. Aus der Differenz der insgesamt zugeführten Peptonmenge und der abgesaugten Menge läßt sich der Verbrauch an Peptonlösung errechnen und intraindividuell unter den jeweiligen Medikationen vergleichen.

6.4 Bestimmung der Pharmakonzentrationen

6.4.1 Pirenzepin-Radioimmunoassay

Die Pirenzepinplasmaspiegel wurden radioimmunologisch nach einer Methode von Bozler (11) bestimmt. Die Messung wurde im Labor von Herrn Dr. Tanswell*, Abteilung für Biochemie der Firma Dr. Karl Thomae GmbH, Biberach, freundlicherweise durchgeführt. Um die Interassayvariation auszuschließen, wurden alle Serumproben eines Probanden in einem Assay verarbeitet. Der Intraassayvariationskoeffizient liegt zwischen 3,6 % und 4,6 % (11).

=====

* Ich danke Herrn W. Kasper und Herrn Dr. P. Tanswell für die Bestimmung der Pirenzepin-Plasmakonzentrationen.

Der beim Kaninchen erzeugte spezifische Antikörper richtet sich gegen den Methyl-Piperazinanteil der Pirezepin - struktur. Er hat den Vorteil, kaum Wechselwirkungen mit den Metaboliten einzugehen. Die Trennung der antikörpergebundenen Substanz von der freien geschieht durch Präzipitation mit $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$. Zur Erhöhung der Genauigkeit wird die Bestimmung dreifach wiederholt. Die untere Nachweisgrenze liegt bei 0,5 ng/ml.

6.4.2 Ranitidin - HPLC

Die Ranitidinplasmakonzentrationen wurden freundlicherweise von Herrn Prof. Dr. R. Gugler, Medizinische Universitätsklinik Bonn*, mit Hilfe der Hochleistungschromatographie (HPLC) gemessen. Dieses relativ neue Trennverfahren beruht auf der Basis der hochauflösenden Gelchromatographie (107). Sie ermöglicht eine hohe Analysegeschwindigkeit bei sehr hoher Auflösung (121). Es entsteht keine Interferenz dieser Analyse mit den Ranitidinmetaboliten Ranitidin-N-oxide, Ranitidin-S-oxide und Desmethylranitidin. Der Koeffizient für die Interassayvariation bewegt sich zwischen 6,2 % und 8,9 %. Es wird eine analytische Wiederfindung von 99 % erreicht. Die untere Nachweisgrenze liegt bei 10 ng/ml (136).

=====

* Ich danke Frau D. Damrosch und Herrn Prof. Dr. R. Gugler, Medizinische Universitätsklinik Bonn, für die Bestimmung der Ranitidinplasmakonzentrationen.

6.4.3 Berechnung der AUC

Zur besseren Quantifizierung der Bioverfügbarkeit von Pirenzepin und Ranitidin berechneten wir noch die AUC (area under the plasma concentration time curve, zu deutsch: Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeitkurve) dieser beiden Medikamente. Dabei wurde die Sehentrapezregel für den Zeitraum 0 bis 270 Minuten verwendet.

Die AUC ist ein Maß für die Bioverfügbarkeit und gibt die Konzentration der unveränderten Substanz an, die über einen gewissen Zeitraum hinweg im systemischen Kreislauf erreicht werden. Sie ist abhängig von der absorbierten Substanzmenge und vom Verteilungsvolumen. Keinen Einfluß haben der Applikationsmodus und Eliminationsprozesse, solange sich die Elimination nicht ändert (z. B. durch Enzyminduktion, Überlastung eines Ausscheidungsmechanismus o. ä.). Die Sehentrapezregel ist eine in der Pharmakokinetik häufig benutzte Methode, um die AUC zu berechnen. Die Maßeinheit der AUC ist Konzentration $\times$ Zeit (110), in unserem Fall ng $\times$ h/ml.

6.5 Eiweißbestimmung des Mageninhalts

Die Methode der intragastralen Titration läßt eine direkte Bestimmung des Magensekretionsvolumens nicht zu, da sich der Magensaft nicht von der Peptonlösung trennen läßt und das Magensaft-Peptongemisch ständig rezirkuliert wird. Über die Messung der Eiweißkonzentrationsabnahme im Pepton-Magensaft-Gemisch besteht dennoch indirekt die Möglichkeit, grob-quantitativ Veränderungen des Magensekretionsvolumens abzuschätzen. So läßt sich über die abnehmende Gesamteiweißkonzentration in der Peptonlösung auf den Verdünnungseffekt rückschließen, der durch die Volumensekretion des Magens entsteht. Der bei der intragastralen Titration aufrecht erhaltene unphysiologisch hohe pH-Wert von 5,5 soll die Digestion von Proteinen

weitgehend verhindern (76), dennoch wird man die Aufspaltung der Proteine in Peptide, abhängig von der Aktivität der Magensekretion (55) nicht vollständig ausschließen können. Deshalb bietet sich zur Bestimmung der Eiweißkonzentration im Pepton-Magensaft-Gemisch die Biuret-Methode nach Weichselbaum (144) an. Der Vorteil dieser Reaktion ist, daß sie sowohl Proteine als auch Peptide erfaßt (64). - Wir verwendeten zur Bestimmung des Gesamteiweiß den von der Firma Merck, Darmstadt, hergestellten Merckotest (Artikel-Nr. 3327).

6.6 Nebenwirkungen

Die peptonstimulierte Magensekretionsmessung wird nach Angaben der Probanden und nach Beobachtungen aus vorausgegangenen Testserien unseres Labors gut vertragen (84, 99). Um dennoch mögliche methodisch oder medikamentös bedingte Nebenwirkungen und Begleiterscheinungen ebenfalls zu erfassen, wurden die Probanden während und unmittelbar nach Versuchsende nach dem Verlauf ihres subjektiven Befindens befragt. Alle Angaben wurden im Protokoll festgehalten. Beschwerden, die bis zu 24 Stunden nach Testablauf auftraten, wurden notiert. Eine Veränderung der Salivation konnte semiquantitativ am Verbrauch des vorgelegten Zellstoffs beurteilt werden.

7 Statistik

Für die statistische Berechnung unseres gewonnenen Zahlenmaterials fanden folgende Verfahren Verwendung:

- arithmetischer Mittelwert ($\bar{x}$) und dessen mittlerer Fehler der Standardabweichung (SEM),
- Korrelations- und Regressionsberechnung,
- Wilcoxon-Rang-Test für Paardifferenzen.

Mit Hilfe der Korrelations- und Regressionsberechnung wurde die lineare Abhängigkeit der prozentualen Magensäuresekreptionshemmung von der AUC für Ranitidin und Pirenzepin getestet. Die Ablesung erfolgte nach den Tabellen von Sachs (108).

Entgegen dem Student-t-Test setzt der Wilcoxon-Rang-Test für Paardifferenzen keine parametrische Verteilung der Meßdaten voraus (101). Da bei unserer Studie biologische Tests durchgeführt wurden, die keine parametrische Anordnung der Ergebnisse erwarten ließen, bot sich damit der Wilcoxon-Rang-Test für unsere intraindividuelle Vergleichsstudie an. Der Wilcoxon-Rang-Test für Paardifferenzen wurde einseitig abgelesen, da aus dem klinischen Einsatz von Ranitidin und Pirenzepin deren säuresupprimierende Wirkung gegenüber Placebo bekannt ist. Für die Signifikanzberechnung der Kombinationsdosen mit den äquieffektiven Einzeldosen wurde ebenfalls die einseitige Ablesung gewählt, da Pösch bei vorhergehenden Studien unseres Labors (73) mit Kombinationen von Ranitidin und Pirenzepin bzw. Cimetidin und Pirenzepin bereits deren potenzierenden Effekt nachgewiesen hat (98). Zudem besitzt der einseitige Test eine größere Stärke hinsichtlich der Entdeckung eines Unterschiedes (108). Die Ergebnisse wurden, wie im Protokoll bereits festgelegt, als von Null signifikant verschieden betrachtet, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit weniger als 1 % beträgt.

($p = 0,01$).

Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 5 % ($p = 0,05$) wurde als statistisch auffällig bezeichnet. Die Ergebnisse wurden für die EDV-gestützte Auswertung auf Lochkarten übertragen. Die Berechnungen erfolgten in der EDV-Abteilung der Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität München*.

=====

* Ich danke Herrn Dr. A. König und Frau H. Beranek aus der EDV-Abteilung der Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität München für ihre freundliche Unterstützung.

Ergebnisse

1 Ermittlung äquieffektiver Dosen von Pirenzepin und Ranitidin

1.1 Säurereduktion

Abbildung 5 stellt das mittlere Säureverhalten pro 15 Minuten der zehn Probanden unter Placebo sowie verschiedener Dosierungen von Ranitidin und Pirenzepin dar. Die Untersuchungen erfolgten doppelblind, randomisiert und im intraindividuellen Vergleich.

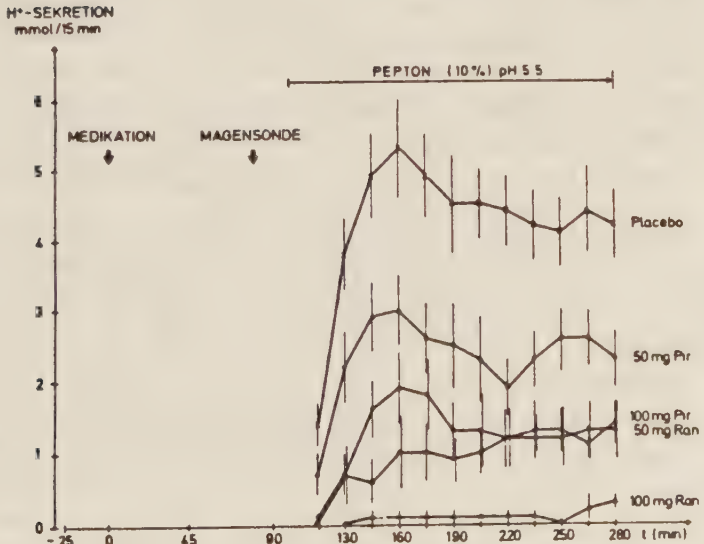


Abb. 5: Mittlere peptonstimulierte Magensäuresekretion pro 15 Minuten ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) der zehn gesunden Probanden unter Placebo, Pirenzepin (= Pir) und Ranitidin (= Ran).

Bereits 15 Minuten nach Peptoninstillation betrug die mittlere Säuresekretion pro 15 Minuten ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) unter Placeboapplikation $1,4 \pm 0,3 \text{ mmol H}^+$, fand in den nächsten 45 Minuten ihren Gipfel bei Werten um $4,9 \text{ mmol H}^+$ pro 15 Minuten, und pendelte sich dann bis zum Versuchsende (Zeitpunkt 280 Minuten) auf Werte zwischen $4,1$ und $4,5 \text{ mmol H}^+ / 15 \text{ Minuten}$ ein.

50 mg Pirenzepin reduzierten die Säuresekretion 15 Minuten nach Titrationsbeginn auf $0,7 \pm 0,3 \text{ mmol H}^+$. Das Säureverhalten unter 50 mg Pirenzepin wich dann bis zum Versuchsende signifikant ($p \leq 0,01$) von dem unter Placebo ab. Zum Zeitpunkt 160 Minuten erreichte die Sekretion ihren Höhepunkt mit Werten um $3,0 \pm 0,5 \text{ mmol H}^+ / 15 \text{ Minuten}$, eine Stunde später (220 Minuten) ihre am stärksten supprimierte Phase mit $1,9 \pm 0,4 \text{ mmol H}^+$, um sich dann bis zum Testende auf Werte zwischen $2,3$ bis $2,6 \text{ mmol H}^+ / 15 \text{ Minuten}$ einzuspielen.

Die Applikation von 100 mg Pirenzepin reduzierte die Säureproduktion bereits zu Beginn auf $0,1 \text{ mmol H}^+ / 15 \text{ Minuten}$ und war damit über die gesamte Testzeit von Placebo signifikant verschieden. Das Säureverhalten wies ebenso wie unter 50 mg Pirenzepin einen Höhepunkt in der Zeit von 145 bis 175 Minuten auf, mit Werten von $1,6$ bis $1,9 \text{ mmol H}^+ / 15 \text{ Minuten}$ und erreichte dann ein Plateau mit Werten um $1,3 \text{ mmol H}^+$, das sich bis in die 280. Minute erstreckte. Gegenüber 50 mg Pirenzepin bewegte sich der Säureverlauf unter 100 mg Pirenzepin bis auf wenige Ausnahmen mit $p \leq 0,05$ über den gesamten Testablauf auf dem 1 %-Signifikanzniveau.

Eine vollständige säuresupprimierende Wirkung 15 Minuten nach Instillationsbeginn war unter Ranitidinmedikation nachweisbar. Während in der Dosierung von 50 mg Ranitidin dieser Effekt nur geringe Zeit anhielt und die Säure-

sekretion langsam kontinuierlich wieder anstieg, bis auf 1,3 mmol H^+ /15 Minuten gegen Testende, wurde die Säureproduktion unter 100 mg Ranitidin noch bis zur 130. Minute vollständig unterdrückt, erreichte auch dann bis zur 250. Minute nur Werte von 0,1 mmol H^+ /15 Minuten. Erst gegen Versuchsende war ein sehr geringer Anstieg der Säure bis zu 0,3 mmol H^+ zu verzeichnen. Statistisch signifikante Unterschiede in der Säuresekretion zeigten 50 mg Ranitidin gegenüber Placebo über die gesamte Testdauer, gegenüber 50 mg Pirenzepin - mit Ausnahme des letzten Versuchsabschnitts von der 266. bis 280. Minute - ebenfalls über den gesamten Test. Bis auf einen kurzen Zeitabschnitt von der 131. bis zur 145. Minute konnte im Vergleich von 50 mg Ranitidin mit 100 mg Pirenzepin keine Signifikanz festgestellt werden. Dieses Ergebnis bestätigte unsere Vermutung, daß 50 mg Ranitidin äquieffektiv zu 100 mg Pirenzepin sind.

Die säuresupprimierende Wirkung war somit, wie aus Abb. 5 ersichtlich, unter 100 mg Ranitidin am stärksten, wogegen sich 50 mg Ranitidin und 100 mg Pirenzepin in ihrer Wirkung nicht unterschieden.

In Abbildung 6 wird die Gesamtsäureproduktion während der Peptonstimulation über drei Stunden ($\bar{x} \pm SEM$, Zeitpunkt 100 bis 280 Minuten) unter den verschiedenen Medikationen in Form von Säulenhistogrammen verdeutlicht. 50 mg Pirenzepin reduzierten die Säuresekretion von im Mittel $50,7 \pm 5,7$ mmol H^+ unter Placebo auf $27,9 \pm 4,9$ mmol H^+ . 100 mg Pirenzepin vermochten auf $14,9 \pm 3,9$ mmol H^+ zu supprimieren, 50 mg Ranitidin auf $11,2 \pm 3,6$ mmol H^+ . Unter 100 mg Ranitidin fiel die Magensäureproduktion am stärksten auf einen Wert im Mittel von $1,2 \pm 0,8$ mmol H^+ /3 Stunden ab. Dies entspricht gegenüber Placebo einer mittleren prozentualen Hemmung der peptonstimulierten Säuresekretion um 98 %. 50 mg Pirenzepin erreichten eine Hemmung von 45 %, 100 mg Pirenzepin 71 % und 50 mg Rani-

tidin 78 %. Der statistische Vergleich erbrachte keine Signifikanz für die Effekte von 50 mg Ranitidin und 100 mg Pirenzepin. Für alle anderen Vergleichspaare gilt $p \leq 0,01$. Auch diese Berechnung der Gesamtsäureproduktion zeigte die Äquieffektivität von 100 mg Pirenzepin und 50 mg Ranitidin.

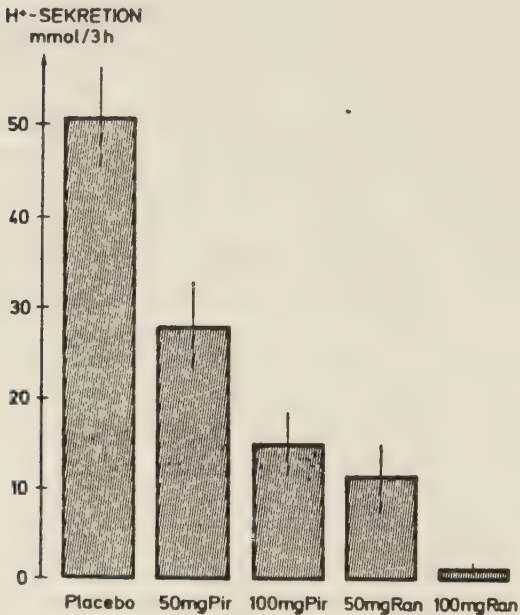


Abb. 6: Gesamtsäuresekretion pro drei Stunden ($\bar{X} \pm \text{SEM}$) von zehn gesunden Probanden - kein signifikanter Unterschied der Wirkung von 100 mg Pirenzepin gegenüber 50 mg Ranitidin.

Tabelle 2 listet die Gesamtsäuresekretion der zehn Probanden und deren prozentuale Hemmung unter den verschiedenen Medikamentendosen auf.

Tab. 2: Peptonstimulierte Magensäuregesamtsekretion ($\text{mmol H}^+/\text{3h}$) der zehn gesunden Probanden und prozentuale Hemmung nach oraler Gabe von Placebo, 50 mg und 100 mg Pirenzepin und 50 mg und 100 mg Ranitidin

Proband	Placebo	50 mg Pir	100 mg Pir	50 mg Ran	100 mg Ran
1	86,76	54,83 - 36,8 %	38,44 - 55,7 %	27,19 - 68,7 %	0,95 - 98,9 %
2	67,86	46,42 - 31,6 %	11,00 - 83,8 %	27,87 - 58,9 %	0,00 - 100,0 %
3	57,35	41,67 - 27,3 %	31,08 - 45,8 %	27,23 - 52,5 %	8,29 - 85,5 %
4	30,66	21,73 - 29,1 %	6,30 - 79,5 %	2,23 - 92,7 %	0,26 - 99,2 %
5	36,32	16,16 - 55,5 %	15,95 - 56,1 %	2,36 - 93,5 %	0,00 - 100,0 %
6	38,21	14,97 - 60,8 %	4,53 - 88,1 %	6,04 - 84,2 %	0,96 - 97,5 %
7	30,50	18,11 - 40,6 %	7,74 - 74,6 %	5,46 - 82,1 %	0,00 - 100,0 %
8	56,65	36,79 - 35,1 %	24,36 - 57,0 %	3,89 - 93,1 %	0,53 - 99,1 %
9	43,45	12,94 - 70,2 %	1,02 - 97,7 %	3,23 - 92,6 %	1,13 - 97,4 %
10	58,77	15,18 - 74,2 %	8,41 - 85,7 %	5,99 - 89,8 %	0,00 - 100,0 %
$\bar{x} \pm \text{SEM}$	$50,7 \pm 5,7$	$27,9 \pm 4,9 - 45,0 \%$	$14,9 \pm 3,9 - 70,6 \%$	$11,2 \pm 3,6 - 77,9 \%$	$1,2 \pm 0,8 - 97,6 \%$

1.2 Gastrinverhalten

Abbildung 7 gibt den Verlauf der Serumgastrinkonzentrationen unter den verschiedenen Medikationen während der Tests an. 10 und 20 Minuten vor Medikamenteneinnahme lagen die Nüchterngastrinwerte ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) der zehn Probanden im Bereich von 17 ± 1 bis 20 ± 3 pg/ml und zeigten damit, entsprechend ihrer guten Reproduzierbarkeit, untereinander keinen signifikanten Unterschied. Bereits 15 Minuten nach Instillationsbeginn (100. Minute) stiegen die Gastrinspiegel auf Werte im Bereich von 35 bis 48 pg/ml an, bildeten hier bis zum Zeitpunkt 130 Minuten einen Gipfel und fielen dann bis zum Testende (280. Minute) mit leichten Schwankungen nur geringfügig ab auf mittlere Werte von 36 bis 46 pg/ml.

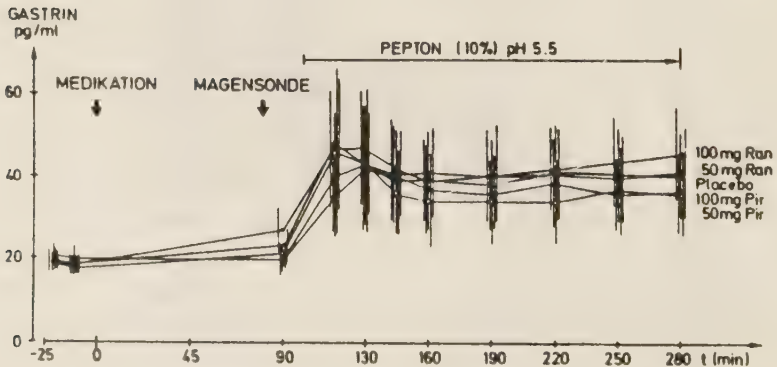


Abb. 7: Serumgastrinkonzentrationen ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) von zehn gesunden Probanden unter Placebo, 50 mg und 100 mg Pirenzepin und 50 mg und 100 mg Ranitidin.

Das Serumgastrin unter Placebo unterschied sich nicht signifikant von dem Gastrinverlauf bei 50 mg und 100 mg Pirenzepin bzw. bei 50 und 100 mg Ranitidin. Im Mittel lagen die Gastrinwerte bei 100 mg Ranitidin höher, bei 50 mg Pirenzepin niedriger als die unter Placebo. Dadurch ergab sich im statistischen Vergleich von 100 mg Ranitidin mit 50 mg Pirenzepin ein signifikanter Unterschied in der zweiten Versuchshälfte. Die statistische Prüfung der Gastrinverläufe innerhalb der anderen Medikationen erbrachte keine signifikante Auffälligkeit. Insgesamt wurde das Gastrinverhalten durch die verschiedenen Medikamentendosierungen nicht wesentlich verändert.

Die Berechnung der "Integrierten Gesamtgastrinfreisetzung" (ITAG) - wie in Abb. 8 dargestellt - dient der besseren Quantifizierung der Gastrinausschüttung nach Stimulation mit Pepton und entspricht der Fläche unter dem Gastrinprofil der Gastrinkonzentrations-Zeitkurve; sie beinhaltet zusätzlich zur stimulierten Gastrinfreisetzung auch die basale.

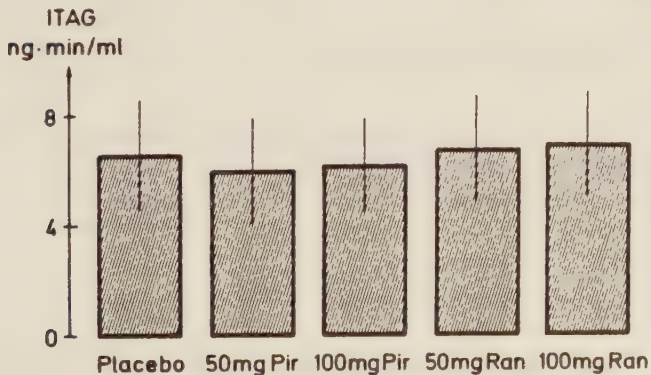


Abb. 8: Darstellung der Mittelwerte ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) der ITAG in Form von Säulenhistogrammen zur Quantifizierung der Gastrinausschüttung der zehn Probanden nach Stimulation mit Pepton unter Placebo, 50 und 100 mg Ranitidin und 50 und 100 mg Pirenzepin.

Tabelle 3 zeigt die für Placebo und die einzelnen Medikationen errechneten ITAG-Werte. Eine statistische Signifikanz ($p \leq 0,01$) ließ sich nur im Vergleich der ITAG-Werte unter 50 mg Pirenzepin mit denen unter 50 mg bzw. 100 mg Ranitidin nachweisen.

Tab. 3: Integrierte Gesamtgastrinfreisetzung (ITAG) von zehn gesunden Probanden.

MEDIKATION	ITAG ($\bar{x} \pm \text{SEM}$)
Placebo	6,6 $\pm$ 2,0 ng x min/ml
50 mg Pirenzepin	6,0 $\pm$ 1,9 ng x min/ml
100 mg Pirenzepin	6,2 $\pm$ 1,7 ng x min/ml
50 mg Ranitidin	6,8 $\pm$ 1,9 ng x min/ml
100 mg Ranitidin	7,0 $\pm$ 1,9 ng x min/ml

1.3 Pharmakokinetik

Das Verhalten der Serumkonzentrationen von Ranitidin und Pirenzepin zeigt Abbildung 9. Die zu Versuchsbeginn entnommenen Proben zum Zeitpunkt 0 Minuten ergaben keinen Hinweis auf möglicherweise von vorhergehenden Versuchen noch vorhandene Konzentrationen von Ranitidin oder Pirenzepin.

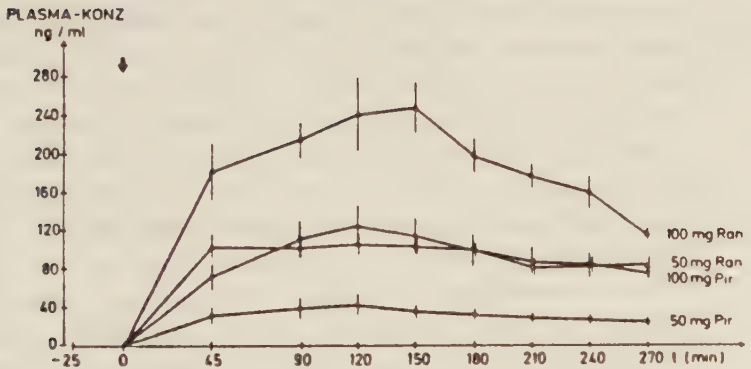


Abb. 9: Verlauf der mittleren Serumkonzentrationen ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) von 50 und 100 mg Ranitidin und 50 und 100 mg Pirenzepin von zehn gesunden Probanden. Zum Zeitpunkt 0 erfolgte die perorale Medikamenteneinnahme.

45 Minuten nach Einnahme von 50 mg Pirenzepin fanden sich im Mittel ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) Serumkonzentrationen von 32 ± 8 ng/ml. Die höchste Serumkonzentration mit 44 ± 11 ng/ml wurde nach zwei Stunden erreicht.

Danach fiel der Pirenzepinspiegel kontinuierlich ab auf einen Wert von 25 ± 4 ng/ml zum Endzeitpunkt 270 Minuten. 100 mg Pirenzepin bewirkten einen Spiegel von 72 ± 14 ng/ml am ersten Meßpunkt (45 Minuten) und erreichten ebenfalls nach zwei Stunden ihren Höhepunkt mit 126 ± 22 ng/ml; danach sanken die Konzentrationen kontinuierlich bis auf 77 ± 11 ng/ml in der letzten Serumprobe (270 Minuten) ab. Die Konzentrationen von 50 und 100 mg Pirenzepin unterschieden sich nach dem Wilcoxon-Test für Paardifferenzen über den gesamten Testablauf signifikant ($p \leq 0,01$).

Unter 50 mg Ranitidin fanden sich bereits 45 Minuten nach Applikation 104 ± 13 ng/ml der Substanz im Serum. Wie bei Pirenzepin wurden maximale Ranitidinspiegel zwei Stunden nach Testbeginn mit Werten von 106 ± 12 ng/ml gemessen; danach fielen sie bis zur 270. Minute stetig bis auf 84 ± 10 ng/ml ab. Den höchsten Serumwert am ersten Meßpunkt (45. Minute) erreichten 100 mg Ranitidin mit 182 ± 29 ng/ml. Nachdem in der 51. Minute (2,5 Stunden nach Medikamteneinnahme) die größte Konzentration unter 100 mg Ranitidin mit 250 ng/ml nachweisbar war, fiel sie in den nachfolgenden Minuten rasch ab und zeigte bei Testende nur mehr einen Wert von 117 ± 7 ng/ml. Dennoch erbrachte die Berechnung des Wilcoxon-Tests für die beiden Ranitidindosierungen über die gesamte Versuchszeit einen signifikanten Unterschied mit $p \leq 0,01$.

Die Berechnung der AUC nach der Sehnentrapezregel ermöglicht, die Bioverfügbarkeit von Ranitidin und Pirenzepin besser zu beurteilen. Eine Übersicht läßt sich aus folgender Tabelle 4 sowie aus der graphischen Darstellung (Abb. 10) gewinnen. Dabei fällt auf, daß die Verdoppelung der Pirenzepindosis zur fast dreifachen Erhöhung der AUC für Pirenzepin führt. Im Gegensatz dazu war die AUC nach 100 mg Ranitidin etwa doppelt so hoch wie die von 50 mg Ranitidin. Der Wilcoxon-Rang-Test zeigte sowohl für 50 mg

versus 100 mg Pirenzepin als auch für 50 mg versus 100 mg Ranitidin eine Signifikanz von $p \leq 0,01$ im AUC-Verhalten.

Tab. 4: AUC ("area under the plasma concentration time curve") ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) für Ranitidin- und Pirenzepin-dosierungen von zehn gesunden Probanden.

DOSIERUNG	AUC ($\bar{x} \pm \text{SEM}$)
50 mg Pirenzepin	147 $\pm$ 31 ng x h/ml
100 mg Pirenzepin	414 $\pm$ 62 ng x h/ml
50 mg Ranitidin	363 $\pm$ 24 ng x h/ml
100 mg Ranitidin	748 $\pm$ 44 ng x h/ml

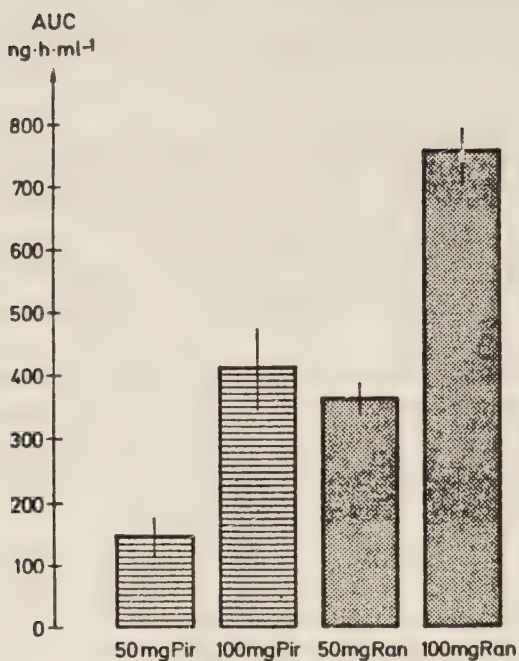


Abb. 10: Mittelwertsdarstellung der AUC ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) von 50 und 100 mg Pirenzepin und 50 und 100 mg Ranitidin der zehn gesunden Probanden.

Abbildung 11 zeigt die aus der Berechnung der linearen Korrelation der AUC-Werte mit der jeweiligen prozentualen Säuresekreteionshemmung resultierenden Regressionsgeraden für Ranitidin und Pirenzepin. Die Korrelationskoeffizien-

ten weisen für beide Medikamente eine Signifikanz für $p \leq 0,01$ auf. Die Zeichnung verdeutlicht, daß der H_2 -Blocker Ranitidin bei gleichem AUC-Wert ein potenterer Magensäurehemmer ist als der Muskarinrezeptorantagonist Pirenzepin.

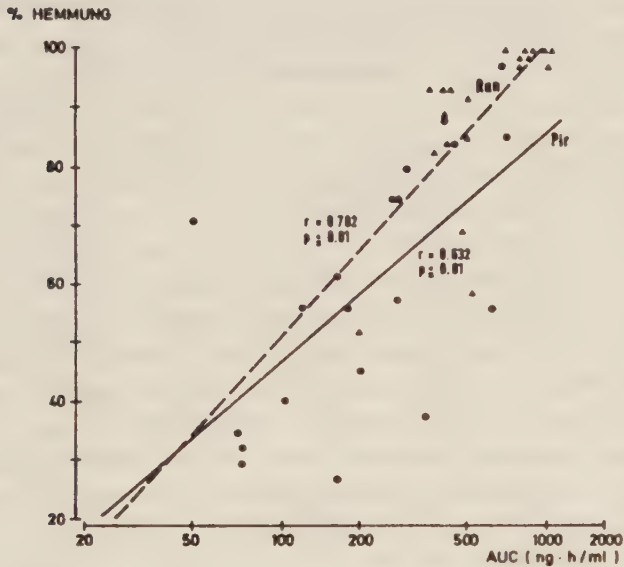


Abb. 11: Korrelation zwischen der prozentualen Hemmung der gastralen Säuresekretion und der AUC von Ranitidin (offene Dreiecke) und Pirenzepin (geschlossene Kreise).

1.4 Peptonvolumina

1.4.1 Peptonverbrauch

Zu Beginn der intragastralen Titration betrug das zirkulierende Peptongesamtvolumen 700 ml. Nach Vorgabe von 400 ml ins Titriergefäß wurden 300 ml direkt in den Magen des Probanden instilliert. Während der Titration geht Peptonlösung über den Pylorus verloren; die Magensonde kann sich an der Magenwand festsaugen. Letzteres wurde durch Zugabe von Peptonlösung aus einem Reservoirgefäß verhindert (siehe Tabelle 5). Unter Placebomedikation mußten im Mittel 215 ± 48 ml Bactopepton zugegeben werden, nach Applikation von 50 und 100 mg Pirenzepin 275 ± 51 ml bzw. 220 ± 51 ml Lösung. Bei 50 mg Ranitidin waren zusätzlich im Mittel 215 ± 45 ml notwendig. Bei den Versuchen mit 100 mg Ranitidin waren mit 365 ± 78 ml Pepton die größten Volumenmengen notwendig. Der statistische Vergleich der Peptonzufuhr unter Placebo, 50 und 100 mg Pirenzepin sowie 50 mg Ranitidin ergab keine signifikant unterschiedlichen Werte. Lediglich 100 mg Ranitidin zeigten im Wilcoxon-Rang-Test für Paardifferenzen gegenüber Placebo und 100 mg Pirenzepin einen signifikanten Mehrverbrauch an Bactopepton mit $p \leq 0,01$. Im Vergleich zu 50 mg Ranitidin war die zusätzliche Peptonzufuhr unter 100 mg Ranitidin nur statistisch auffällig ($p \leq 0,05$). Gegenüber 50 mg Pirenzepin ergab sich kein signifikanter Unterschied.

Am Ende jedes Tests wurde das sich noch im Magen befindliche Restvolumen in das Titriergefäß abgesaugt und zusammen mit diesen 400 ml Peptonlösung als Restpepton protokolliert (siehe Tabelle 5). Da sich das im Versuchsablauf sezernierte Magensaftvolumen mit der Peptonlösung vermischt, läßt sich der Verlust über den Pylorus nicht genau quantifizieren. Das Restpepton ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) betrug

unter Placebo 534 ± 26 ml, unter 50 mg Pirenzepin 510 ± 14 ml und unter 100 mg Pirenzepin 503 ± 16 ml. Nach 50 mg Ranitidin konnten im Mittel 508 ± 23 ml abgesaugt werden, nach 100 mg Ranitidin 527 ± 27 ml.

Tab. 5: Zugeführte und nach Testende abgesaugte Peptonvolumina in ml (Einzelwerte sowie $\bar{x} \pm \text{SEM}$) in den Sekretionsstudien mit Placebo, Pirenzepin und Ranitidin der zehn Probanden.

Proband		Placebo	Pirenzepin		Ranitidin	
			50 mg	100 mg	50 mg	100 mg
1	Zufuhr	400	400	400	500	800
	Restpepton	450	450	500	450	480
2	Zufuhr	350	450	500	250	650
	Restpepton	450	580	470	450	500
3	Zufuhr	400	50	250	300	600
	Restpepton	720	580	580	620	760
4	Zufuhr		200	100	150	200
	Restpepton	550	480	500	440	510
5	Zufuhr	150	150			
	Restpepton	580	500	480	580	560
6	Zufuhr		600	200	200	200
	Restpepton	550	550	500	500	460
7	Zufuhr	200	250	250	200	300
	Restpepton	580	510	500	620	520
8	Zufuhr	250	200	200	100	400
	Restpepton	460	480	450	450	500
9	Zufuhr	300	200		100	200
	Restpepton	500	490	600	470	500
10	Zufuhr	100	250	300	350	300
	Restpepton	500	480	450	500	480
$\bar{x} \pm \text{SEM}_R^Z$		215 ± 48	275 ± 51	220 ± 51	215 ± 45	365 ± 78
		534 ± 26	510 ± 14	503 ± 16	508 ± 23	527 ± 27

Der statistische Vergleich erbrachte keine signifikanten Unterschiede. Zusammenfassend ergibt sich, daß - bis auf den Peptonmehrverbrauch unter 100 mg Ranitidin - die einzelnen Medikamentendosierungen in ihrem Peptonverbrauch und in ihrem Restpepton keinen bedeutsamen Unterschied erkennen lassen.

1.4.2 Proteinkonzentration im Pepton-Magensaft-Gemisch

An im Versuchsprotokoll festgehaltenen Zeitpunkten wurden Proben aus dem Pepton-Magensaft-Gemisch entnommen zur Bestimmung des Gesamtproteins. Es dient einerseits zur Abschätzung und Vergleichbarkeit der stimulierenden Wirkung der Peptonlösung und andererseits als indirekter Parameter zur Beurteilung von Veränderungen des Magen-sekretionsvolumens. Abbildung 12 stellt den Verlauf der Proteinkonzentration in unserer ersten Sekretionsstudie unter den verschiedenen Medikamenten und Dosierungen dar.

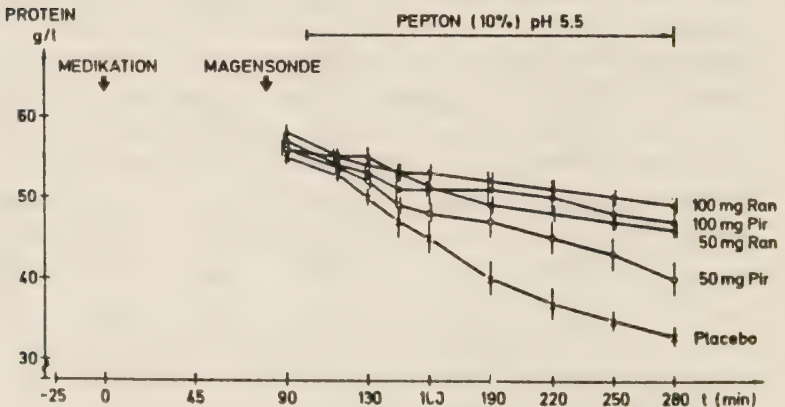


Abb. 12: Verlauf der mittleren Proteinkonzentration ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) unter 50 und 100 mg Ranitidin und 50 und 100 mg Pirenzepin bei zehn gesunden Probanden.

Unter Placebo sank - bedingt durch die Stimulation der Volumensekretion im Magen - der Eiweißgehalt des Pepton-Magensaft-Gemisches am stärksten. Ausgehend von im Mittel 55 g/l zu Beginn, nahm die Konzentration rasch ab bis zum Endwert von 33 g/l in der 280. Minute. Dies entspricht einem mittleren Konzentrationsabfall um 40 %. Nach Einnahme von Ranitidin und Pirenzepin zeigte sich dieser rasche Proteinkonzentrationsabfall nicht. Während unter 50 mg Pirenzepin das Eiweiß noch um 29 % von anfangs 56 g/l auf 40 g/l bei Versuchsende abfiel, geschah dies nach Applikation von 100 mg Pirenzepin nur mehr um 18 %, von 57 g/l auf 47 g/l. Ebenso verminderten 50 mg Ranitidin den Eiweißgehalt um 21 %, von 58 g/l auf 46 g/l. Die geringste Abnahme der Proteinkonzentration im Pepton-Magensaft-Gemisch gab es unter 100 mg Ranitidin von im Mittel 56 g/l auf 49 g/l bei Testende. Dies entspricht einer Konzentrationsabnahme von im Mittel 13 %.

Die statistische Prüfung ergab beim Vergleich der Proteinverläufe von Placebo mit 100 mg Pirenzepin und den beiden Ranitidindosierungen bis auf die Anfangsmeßpunkte immer einen signifikanten Unterschied von $p \leq 0,01$. Gegenüber 50 mg Pirenzepin erreichte der Konzentrationsabfall erst in der zweiten Versuchshälfte das 1%-Signifikanzniveau. Der Vergleich des Eiweißverhaltens von 50 mg Ranitidin mit dem von 100 mg Ranitidin und den Pirenzepindosen ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied. Dieses Ergebnis zeigte sich auch im Proteinverlauf von 100 mg Pirenzepin gegenüber 100 mg Ranitidin. Die statistische Prüfung der Peptonverdünnung unter 50 mg Pirenzepin erbrachte gegenüber 100 mg Pirenzepin und 100 mg Ranitidin in der zweiten Versuchshälfte eine Signifikanz. Insgesamt veranschaulicht Abbildung 12 sehr deutlich die dosisabhängige Reduzierung der Volumensekretion im Magen durch die beiden Ranitidin- und Pirenzepindosierungen. Der Proteinkonzentrationsabfall war unter den niedrigeren Dosen stärker als unter den hohen.

1.5 Nebenwirkungen

In Tabelle 6 sind die Nebenwirkungen zusammengefaßt, wie sie von den Probanden während und bis zu 24 Stunden nach dem Test bemerkt wurden. Während unter Placebo nur ein Proband an Mundtrockenheit litt, trat diese unter 100 mg Pirenzepin in vier Fällen auf. Diarrhoe, die meist besser als weicher Stuhl zu charakterisieren war, trat unmittelbar nach Versuchsende oder am Nachmittag des Testtages unter allen Medikationen auf. Dreimal war sie nach Applikation der beiden Pirenzepindosierungen und zwei- bzw. einmal nach Gabe von 100 bzw. 50 mg Ranitidin zu finden.

Tab. 6: Nebenwirkungen der zehn Probanden während und nach den Sekretionsstudien mit Placebo, Pirenzepin und Ranitidin

	Placebo	Pirenzepin 50 mg	Pirenzepin 100 mg	Ranitidin 50 mg	Ranitidin 100 mg
Mundtrockenheit	1/10	0/10	4/10	0/10	0/10
Diarrhoe (weicher Stuhl)	2/10	3/10	3/10	1/10	2/10
epigastrisches Druckgefühl	1/10	0/10	0/10	3/10	2/10
Harndrang	2/10	1/10	2/10	2/10	1/10
vermehrte Speichel- produktion	2/10	0/10	0/10	0/10	5/10
Müdigkeit, Kopfwch, Benommenheit	0/10	1/10	1/10	2/10	3/10

Aber auch bei Placebo bemerkten zwei der zehn Probanden Diarrhoe oder weichen Stuhl nach Testbeendigung. Epigastrisches Druckgefühl, das während des Versuchs begann und nach Versuchsende nur selten noch wenige Stunden anhielt, fand sich unter 50 und 100 mg Ranitidin in drei bzw. zwei Fällen sowie unter Placebo in einem Fall. Die Probanden äußerten dabei Magengrimmen, leichte Magenkrämpfe sowie ein unbestimmtes Druckgefühl in der Magen-egend. Bereits während oder unmittelbar nach Versuchsa-blauf empfundener starker Harndrang zeigte sich ebenfalls unter allen Applikationen. Während bei Placebo, 100 mg Pirenzepin und 50 mg Ranitidin jeweils zwei Probanden dieses Bedürfnis verspürten, war dies bei 50 mg Pirenzepin und 100 mg Ranitidin nur jeweils einmal der Fall. Eine vermehrte Produktion von Speichel wurde unter 100 mg Ranitidin in fünf Fällen beobachtet, jedoch trat dies auch unter Placebo zweimal auf. Sonstige Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Benommenheit und Kopfweg traten unter Placebo nie, nach Einnahme der Pirenzepindosen je einmal und nach 50 und 100 mg Ranitidin bei zwei bzw. drei Probanden auf. Dabei trat Kopfweg ausschließlich bei Verabreichung von 100 mg Ranitidin auf.

2 Anwendung reduzierter Kombinationsdosen von Pirenzepin und Ranitidin

2.1 Säurereduktion

Nach Ermittlung der Äquieffektivität von 50 mg Ranitidin und 100 mg Pirenzepin in unserer ersten Sekretionsstudie wurden nun verschiedene Dosen dieser beiden Medikamente kombiniert angewandt. Im einzelnen verwendeten wir folgende Kombinationsdosierungen: 1/2 Pir + 1/2 Ran, 1/4 Pir + 3/4 Ran und 3/4 Pir + 1/4 Ran. Abbildung 13 zeigt den Verlauf der mittleren Säuresekretion pro 15 Minuten der neun Probanden unter den Kombinationsdosen sowie unter Placebo. Wie oben bereits erwähnt, wurde der Placeboversuch aufgrund der guten Reproduzierbarkeit in der zweiten Studie nicht mehr durchgeführt.

Bereits 45 Minuten nach Beginn der Peptoninstillation (Zeitpunkt 145. Minute) stieg die mittlere Säuresekretion pro 15 Minuten nach Applikation von Placebo von anfangs $1,3 \pm 0,4$ mmol H^+ auf $5,1 \pm 0,6$ mmol H^+ und bildete ein Plateau in dieser Höhe über 30 Minuten (Abb. 13). Danach fiel die Produktion von Magensäure gering ab auf Werte von $4,2$ mmol H^+ /15 Minuten, erreichte um die 265. Minute einen kleinen Zwischengipfel mit $4,4 \pm 0,7$ mmol H^+ /15 Minuten und betrug gegen Versuchsende (280. Minute) $4,0 \pm 0,6$ mmol H^+ /15 Minuten.

Nach Gabe der halben äquieffektiven Dosen von Ranitidin und Pirenzepin in Kombination - das sind 25 mg Ranitidin + 50 mg Pirenzepin - war die Säureproduktion in den ersten 15 Minuten vollständig supprimiert. Sie stieg dann in den nächsten 45 Minuten (Zeitspanne 116. bis 145. Minute) etwas an auf $0,3$ mmol H^+ und senkte sich erneut auf im Mittel $0,1 \pm 0,1$ mmol H^+ zwischen der 161. und der 190. Minute. In den letzten 90 Minuten der intragastralen

Titration nahm die Säuresekretion wieder geringgradig zu und betrug am Versuchsende (280. Minute) $0,6 \pm 0,3$ mmol H^+ /15 Minuten.

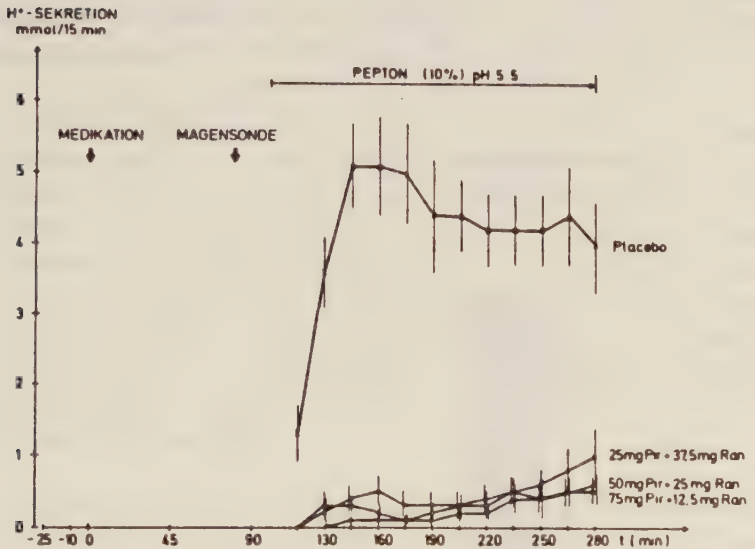


Abb. 13: Mittlere peptonstimulierte Magensäuresekretion pro 15 Minuten ($\bar{x} \pm SEM$) der neun gesunden Probanden unter Placebo und den reduzierten Kombinationsdosen von Pirenzepin (= Pir) und Ranitidin (= Ran). Die Säuresekretion unter Placebo wurde von neun der zehn Probanden aus der ersten Sekretionsserie berechnet.

Eine vollständig säuresupprimierende Wirkung während 30 Minuten nach Instillationsbeginn war unter der Kombination von 25 mg Pirenzepin mit 37,5 mg Ranitidin nachweisbar. Danach zeigte das mittlere Säureverhalten pro

15 Minuten einen kontinuierlichen geringgradigen Anstieg bis zu $1,0 \pm 0,4$ mmol H^+ in der Endphase des Tests.

Die Kombination von 75 mg Pirenzepin mit 12,5 mg Ranitidin reduzierte die Säuresekretion in der ersten 15 Minuten ebenfalls um 100 %. Diese stark supprimierende Wirkung nahm dann jedoch ab, und die Säureproduktion pendelte ab der 131. Testminute bis zum Ende zwischen Werten von 0,3 bis 0,5 mmol H^+ /15 Minuten.

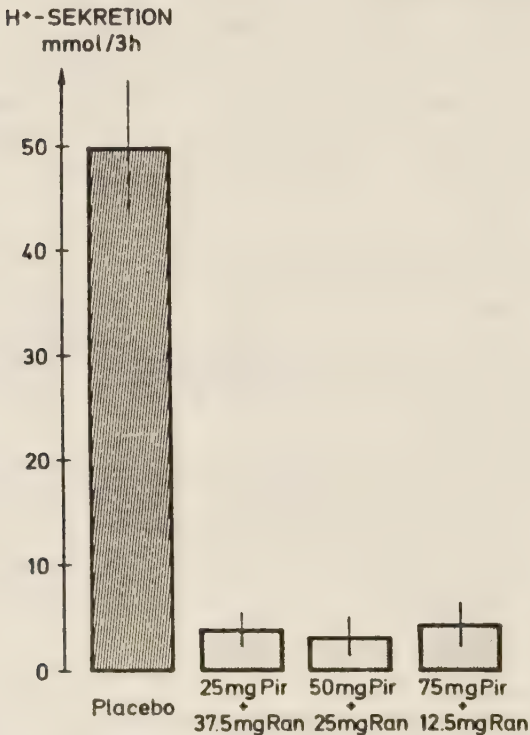


Abb. 14: Gesamtsäureproduktion über drei Stunden ($\bar{x} \pm SEM$) der neun gesunden Probanden unter den reduzierten Kombinationsdosen von Pirenzepin und Ranitidin. Die Säuresekretion unter Placebo wurde von neun der zehn Probanden aus der ersten Serie berechnet.

Abbildung 14 verdeutlicht in Form von Säulenhistogrammen die Gesamtsäureproduktion während der Peptonstimulation über drei Stunden ($\bar{x} \pm \text{SEM}$; Meßpunkt 100. bis 280. Minute) unter den verschiedenen Kombinationsdosen sowie unter Placebo. Die mittlere Säuresekretion über drei Stunden betrug unter Placebo $49,9 \pm 5,4 \text{ mmol H}^+$. Sie wurde von der Kombination 25 mg Pirenzepin + 37,5 mg Ranitidin reduziert auf $3,9 \pm 1,6 \text{ mmol H}^+ / 3 \text{ Stunden}$; dies entspricht einer prozentualen Hemmung von 92,2 %. 50 mg Pirenzepin kombiniert mit 25 mg Ranitidin bewirkten eine Hemmung von 93,6 % und supprimierten die Produktion von Magensäure auf im Mittel $3,2 \pm 1,8 \text{ mmol H}^+ / 3 \text{ Stunden}$. Auf den Mittelwert von $4,4 \pm 2,0 \text{ mmol H}^+ / 3 \text{ Stunden}$ senkte die Kombination von 75 mg Pirenzepin mit 12,5 mg Ranitidin die Säuresekretion und erreichte damit eine Hemmung von 91,2 %. - Tabelle 7 faßt die Säureproduktion über drei Stunden der neun Probanden unter den verschiedenen Kombinationsdosen zusammen und zeigt die jeweils erreichte prozentuale Hemmung.

Der statistische Vergleich mit Hilfe des Wilcoxon-Test für Paardifferenzen ergab für die Dosiskombination in der Gesamtsäureproduktion sowie im Säureverhalten pro 15 Minuten gegenüber Placebo einen signifikanten Unterschied von $p \leq 0,01$. Der Vergleich der Dosiskombinationen untereinander erreichte weder in der Gesamtsäureproduktion noch in der Säuresekretion pro 15 Minuten das 1%-Signifikanzniveau.

Tab. 7: Peptonstimulierte Magensäuresekretion (mmol H⁺/3h) der neun Probanden und prozentuale Hemmung nach oraler Gabe von Placebo und reduzierten Kombinationsdosen von Ranitidin und Pirenzepin

Proband	Placebo	25 mg Pir + 37,5 mg Ran	50 mg Pir + 25 mg Ran	75 mg Pir + 12,5 mg Ran
1	86,76	13,27 84,7 %	14,91 82,8 %	18,05 79,2 %
2	36,32	0,81 97,8 %	0,00 100,0 %	0,00 100,0 %
3	43,45	0,00 100,0 %	0,00 100,0 %	0,00 100,0 %
4	38,21	0,00 100,0 %	0,00 100,0 %	0,64 98,3 %
5	67,86	7,47 89,0 %	4,48 93,4 %	6,39 90,6 %
6	30,50	0,00 100,0 %	0,16 99,5 %	2,73 91,0 %
7	56,65	1,14 98,0 %	0,00 100,0 %	8,34 85,3 %
8	30,66	8,24 73,1 %	8,82 71,2 %	3,10 89,9 %
9	58,77	4,33 92,6 %	0,00 100,0 %	0,54 99,1 %
$\bar{x} \pm \text{SEM}$	49,9 $\pm$ 6,4	3,9 $\pm$ 1,6 92,2 %	3,2 $\pm$ 1,8 93,6 %	9,4 $\pm$ 2,0 91,2 %

2.2 Gastrinverhalten

In Abbildung 15 ist das Serumgastrinverhalten unter den verschiedenen Kombinationsdosen sowie Placebo festgehalten. Die Nüchterngastrinbestimmung, 10 und 20 Minuten vor Medikamenteneinnahme, erbrachte Werte von im Mittel 15 bis 22 pg/ml. Die verschiedenen Applikationen zeigten in ihrem Gastrinverlauf keine großen Unterschiede. Nach Einführen der Magensonde und Beginn der Peptoninstillation stieg das Gastrin in den nächsten 30 Minuten stark an und erreichte mittlere Werte zwischen 46 und 53 pg/ml. Danach fiel die Konzentration wieder etwas ab und bildete bis zum Testende ein Plateau mit mittleren Endwerten von 37 bis 44 pg/ml. Der statistische Vergleich der verschiedenen Gastrinverläufe nach Einnahme der Medikamente oder Placebo erbrachte keinen signifikanten Unterschied. Somit ließ sich keine medikamentenabhängige Veränderung des Gastrinverhaltens feststellen.

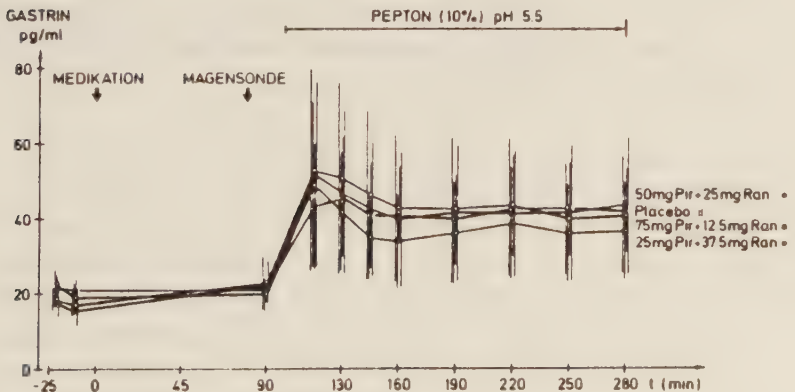


Abb. 15: Serumgastrinverhalten ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) der neun gesunden Probanden unter den verschiedenen Kombinationsdosen sowie Placebo.

Dies zeigte sich auch bei der Berechnung der Flächenintegration unter dem Gastrinprofil der Gastrinkonzentrations-Zeitkurve (ITAG, Abb. 16, Tab. 8). Auch hier ermittelte der Wilcoxon-Rang-Test keine statistische Signifikanz.

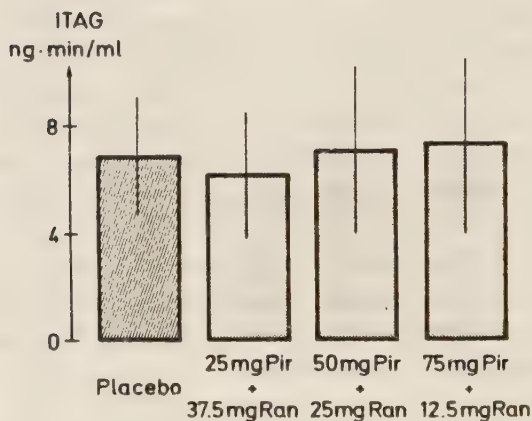


Abb. 16: Darstellung der ITAG-Mittelwerte ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) der neun gesunden Probanden unter den reduzierten Kombinationsdosen von Ranitidin und Pirenzepin und Placebo.

Tab. 8: Mittelwerte ($\bar{X} \pm \text{SEM}$) der ITAG ("integrated total amount of gastrin") unter den Kombinationsdosen von neun gesunden Probanden.

MEDIKATION	ITAG
25 mg Pirenzepin + 37,5 mg Ranitidin	$6,2 \pm 2,3 \text{ ng x min/ml}$
50 mg Pirenzepin + 25 mg Ranitidin	$7,1 \pm 3,1 \text{ ng x min/ml}$
75 mg Pirenzepin + 12,5 mg Ranitidin	$7,3 \pm 3,2 \text{ ng x min/ml}$
Placebo	$6,9 \pm 2,2 \text{ ng x min/ml}$

2.3 Pharmakokinetik

Abbildung 17 zeigt sehr deutlich die dosisabhängigen Konzentration-Zeit-Verläufe von Ranitidin und Pirenzepin in unserer zweiten Sekretionsstudie. Blutproben, 25 Minuten vor Medikamenteneinnahme abgenommen, enthielten keine Restkonzentration an Ranitidin oder Pirenzepin von vorhergehenden Tests. Bereits 45 Minuten nach Applikation der Medikamente war ein deutlicher Plasmaspiegelanstieg nachweisbar. Wie in der ersten Studie erreichten die verschiedenen Ranitidin- und Pirenzepindosierungen um die 120. Versuchsminute, d. h. 20 Minuten nach Beginn der Peptonstimulation, ihre höchsten Plasmakonzentrationen. Dabei zeigten 25 mg Pirenzepin im Mittel einen Spiegel von $15,5 \pm 1,5 \text{ ng/ml}$, 50 mg Pirenzepin $52,8 \pm 11,2 \text{ ng/ml}$ und 75 mg Pirenzepin $98,1 \pm 27,0 \text{ ng/ml}$. Unter den Ranitidindosierungen konnten in der 120. Minute bei 12,5 mg ein

Spiegel von $44,6 \pm 7,6$ ng/ml, bei 25 mg $72 \pm 7,3$ ng/ml und bei 37,5 mg Ranitidin $88,8 \pm 8,8$ ng/ml gemessen werden. Bis zum Versuchsende nahmen die Plasmakonzentrationen wieder etwas ab. 25 mg Pirenzepin senkten den Plasmaspiegel bis zur 270. Minute ab auf $9,4 \pm 0,7$ ng/ml, 50 mg Pirenzepin auf $29,0 \pm 5,3$ ng/ml und 75 mg Pirenzepin auf $52,8 \pm 12,6$ ng/ml. Die Ranitidindosierungen wiesen am Testende Konzentrationen auf von im Mittel $22,2 \pm 2,0$ ng/ml bei 12,5 mg, $35,7 \pm 3,6$ ng/ml bei 25 mg und $47,7 \pm 4,9$ ng/ml bei 37,5 mg Ranitidin.

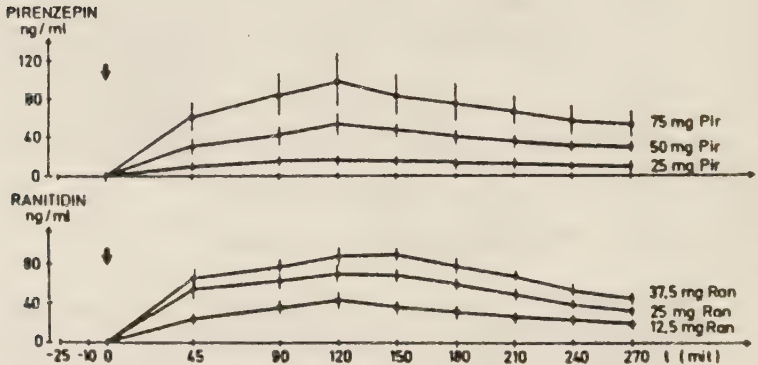


Abb. 17: Darstellung der Konzentration-Zeit-Verläufe ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) der reduzierten Dosen von Ranitidin und Pirenzepin der neun gesunden Probanden. Zum Zeitpunkt 0 erfolgte die perorale Medikamenteneinnahme.

Die statistische Überprüfung der verschiedenen Verläufe des Pirenzepinplasmaspiegels erbrachte eine 1%-Signifikanz bei 25 mg Pirenzepin und 50 mg sowie 75 mg Pirenzepin. Der Unterschied des Konzentrationsverhaltens zwi-

schen 50 mg und 75 mg Pirenzepin war aufgrund größerer Schwankungen vor allem unter 75 mg Pirenzepin nur statistisch auffällig. Ein ähnliches Ergebnis zeigte auch der statistische Vergleich der Ranitidindosierungen. Der Konzentrationsverlauf unter 12,5 mg Ranitidin war gegenüber dem bei 25 mg versus 37,5 mg Ranitidin statistisch signifikant verschieden. Ein 1%-Signifikanzniveau erreichte das Plasmakonzentrationsverhalten unter 25 mg Ranitidin versus 37,5 mg nur in zwei Meßpunkten (180. und 270. Minute).

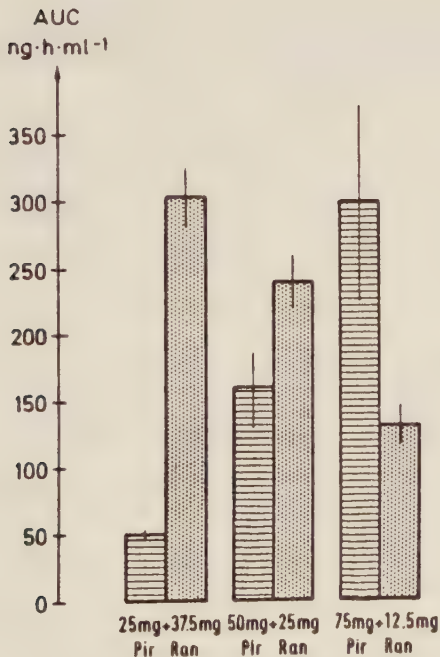


Abb. 18: Mittelwertsdarstellung der AUC ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) der reduzierten Dosen von Ranitidin und Pirenzepin der neuen gesunden Probanden.

Das gleiche Ergebnis lieferte die Berechnung der AUC als Maß für die Bioverfügbarkeit eines Medikaments (siehe Tabelle 9). Wenn auch graphisch (Abb. 18) ein deutlicher Unterschied zu sehen ist, erreichte der statistische Vergleich von 50 mg Pirenzepin mit 75 mg Pirenzepin bzw. 25 mg Ranitidin mit 37,5 mg Ranitidin das 5 %-Signifikanzniveau. Alle übrigen AUC-Vergleiche waren statistisch signifikant verschieden.

Damit entsprechen die gemessenen Plasmaspiegel den für diese niedrigen Dosen erwarteten Werten. Es ergab sich kein Hinweis für pharmakokinetische Interaktionen in diesem Dosenbereich.

Tab. 9: Mittelwert der AUC unter den verschiedenen Kombinationsdosen von Ranitidin und Pirenzepin von neun gesunden Probanden.

DOSIERUNG	AUC ($\bar{x} \pm \text{SEM}$)
25 mg Pirenzepin	51 $\pm$ 4 ng x h/ml
50 mg Pirenzepin	159 $\pm$ 28 ng x h/ml
75 mg Pirenzepin	299 $\pm$ 73 ng x h/ml
12,5 mg Ranitidin	132 $\pm$ 15 ng x h/ml
25 mg Ranitidin	240 $\pm$ 22 ng x h/ml
37,5 mg Ranitidin	303 $\pm$ 22 ng x h/ml

2.4 Peptonvolumina

2.4.1 Peptonverbrauch

Die Messung der Peptonmenge, die während des Versuchs zusätzlich zur Anfangsmenge von 700 ml zugegeben wurde und die Messung des Restpeptons, das am Testende aus dem Magen abgesaugt wurde, dienen ebenfalls zur groben Beurteilung des Magensekretionsvolumens und zur groben Ermittlung des Peptonverlusts über den Magen.

Tab. 10: Zugabe von Peptonlösung und Restpepton in ml bei neun Probanden und deren Mittelwerte nach oraler Gabe von Ranitidin-/Pirenzepin-Kombinationen und Placebo

Proband		Placebo	25 mg Pir + 37,5 mg Ran	50 mg Pir + 25 mg Ran	75 mg Pir + 12,5 mg Ran
1	Zufuhr	400	600	900	250
	Restpepton	450	450	520	490
2	Zufuhr	150	300	150	300
	Restpepton	580	560	500	490
3	Zufuhr	300	100	50	
	Restpepton	500	420	500	500
4	Zufuhr		700	300	200
	Restpepton	550	430	540	420
5	Zufuhr	350	200	200	300
	Restpepton	450	520	450	480
6	Zufuhr	200	300	300	400
	Restpepton	580	420	500	520
7	Zufuhr	250	100	250	200
	Restpepton	460	460	500	520
8	Zufuhr			100	
	Restpepton	550	480	470	490
9	Zufuhr	100	150	100	100
	Restpepton	500	490	460	460
$\bar{x} \pm \text{SEM}_{\bar{x}}$		194 $\pm$ 48,2	272 $\pm$ 78,7	261 $\pm$ 85,3	194 $\pm$ 46,0
		513 $\pm$ 17,8	470 $\pm$ 15,9	493 $\pm$ 9,6	483 $\pm$ 9,6

Tabelle 10 listet die Peptonzugaben sowie das Restpepton während der Versuche der neun Probanden auf und gibt die Mittelwerte unter Placebo und den Kombinationsdosen an. Im Wilcoxon-Rang-Test für Paardifferenzen ließen sich weder für die Peptonzugabe noch für das Restpepton innerhalb der Kombinationen sowie versus Placebo signifikante Unterschiede feststellen. Es gab keine medikamentös bedingte Veränderung der Peptonzugabe oder des Restpeptons.

2.4.2 Proteinkonzentration im Pepton-Magensaft-Gemisch

Um medikamentös induzierte Schwankungen des Magensekretionsvolumens zu erfassen, wurde auch in der zweiten Serie die Proteinkonzentration zu bestimmten Zeitpunkten in dem Pepton-Magensaft-Gemisch bestimmt.

Wie in der ersten Studie nahm der Eiweißgehalt unter Placebo am stärksten ab (von einem Anfangswert von 55 g/l auf 33 g/l gegen Ende in der 280. Minute - Abb. 19). Das Verhalten der Proteinkonzentrationen unter den Kombinationsdosen war sehr einheitlich. Sie gingen aus von im Mittel 53 g/l, sanken dann kontinuierlich und bewegten sich gegen Versuchsende zwischen 46 bis 48 g/l. Der statistische Vergleich innerhalb der Kombinationen erbrachte keinen signifikanten Unterschied. Gegenüber Placebo erwiesen sich alle Meßwerte zwischen der 220. und der 280. Minute als signifikant verschieden. Die Magensaftsekretion war bei den Kombinationsdosen deutlich geringer als bei Placebo.

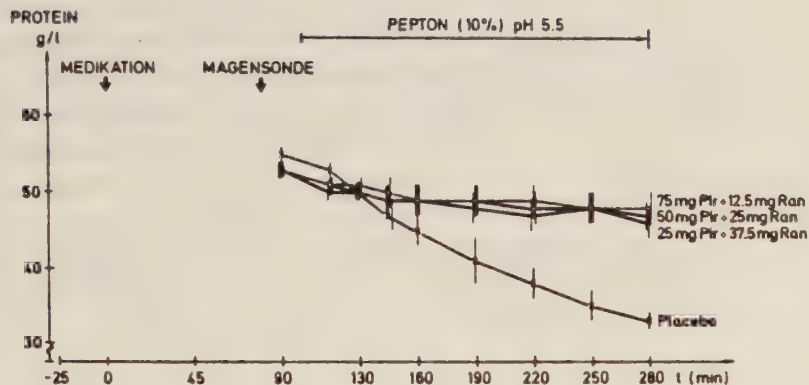


Abb. 19: Darstellung des mittleren Proteinkonzentrationsabfalles ($\bar{X} \pm \text{SEM}$) unter Placebo und den Dosekombinationen von Ranitidin und Pirenzepin der neun gesunden Probanden.

2.5 Nebenwirkungen

Tabelle 11 listet die subjektiven Nebenwirkungen der zweiten Sekretionsstudie auf, die die neun Probanden während oder bis zu 24 Stunden nach dem Test verspürten. Mit Ausnahme der allgemeinen Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Übelkeit, Benommenheit, die bei 25 mg Pirenzepin kombiniert mit 37,5 mg Ranitidin in drei Fällen auftraten, läßt sich gegenüber Placebo keine Häufung von Nebenwirkungen bei einer der reduzierten Kombinationsdosen feststellen. Selbst vermehrte Speichelproduktion, die unter 25 mg Pirenzepin und 37,5 mg Ranitidin sowie unter 50 mg Pirenzepin und 25 mg Ranitidin bei drei von neun Probanden auftrat, konnte unter Placebo ebenfalls zweimal festgestellt werden.

Tab. 11: Nebenwirkungen der neun Probanden unter Placebo und den Kombinationsdosen

	Placebo	25 mg Pir + 37,5 mg Ran	50 mg Pir + 25 mg Ran	75 mg Pir + 12,5 mg Ran
Mundtrockenheit	1/9	0/9	0/9	1/9
Diarrhoe (weicher Stuhl)	2/9	2/9	1/9	1/9
epigastrisches Druckgefühl	1/9	0/9	0/9	1/9
Harndrang	1/9	1/9	0/9	0/9
vermehrte Speichel- produktion	2/9	3/9	3/9	1/9
Müdigkeit, Übelkeit, Benommenheit	0/9	3/9	1/9	0/9

3 Vergleich der äquieffektiven Einzelsubstanzen mit den Kombinationsdosen

3.1 Säurereduktion

Abbildung 20 verdeutlicht das Säureverhalten pro 15 Minuten der reduzierten Ranitidin- und Pirenzepindosen in Kombination (siehe 2.1) gegenüber den äquieffektiven Einzeldosen (siehe 1.1).

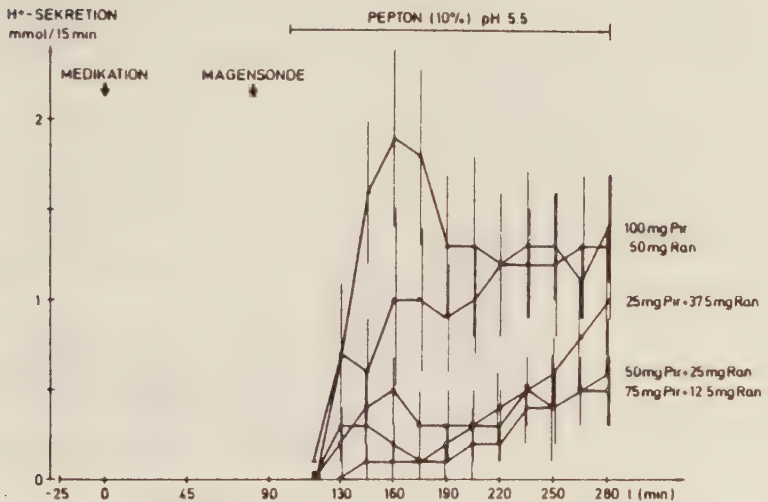


Abb. 20: Vergleich der mittleren Säuresekretion pro 15 Minuten ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) der neun Probanden unter den äquieffektiven Einzelapplikationen von 50 mg Ranitidin und 100 mg Pirenzepin und deren reduzierten Dosenkombinationen.

Der Vergleich der Wirkung pro 15 Minuten von 50 mg Ranitidin mit derjenigen der Kombinationsdosen ergibt nur zwischen der 160. bis 235. Minute einen statistisch sig-

nifikanten Unterschied. In der Anfangsphase besteht aufgrund der ebenfalls starken Säuresuppression durch 50 mg Ranitidin kein signifikanter Unterschied zu den Kombinationen. In der Endphase der Tests nahm die Reduktion der Säure unter den Kombinationen ab. Dadurch verwischt sich ebenfalls der Unterschied zu 50 mg Ranitidin. Betrachtet man die Gesamtsäureproduktion über drei Stunden (Abb. 21), so findet sich ein statistisch auffälliger Unterschied ($p \leq 0,05$) zwischen 50 mg Ranitidin und den Kombinationsdosen.

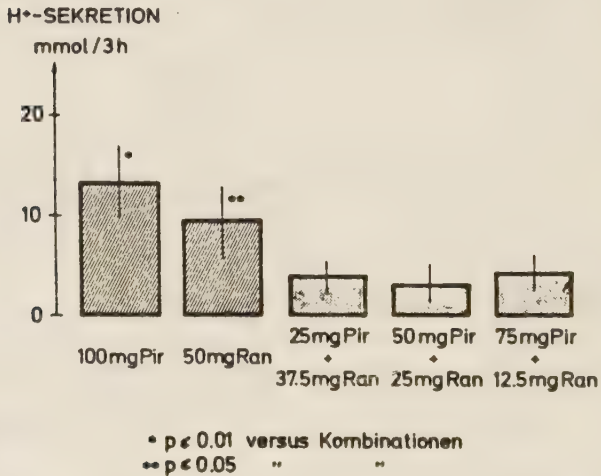


Abb. 21: Vergleich der Gesamtsäureproduktion pro drei Stunden ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) der neun gesunden Probanden unter den äquieffektiven Dosen von 50 mg Ranitidin und 100 mg Pirenzepin sowie unter den verschiedenen Kombinationsdosen. Die Effekte von 100 mg Pirenzepin mit * $p \leq 0,01$ und von 50 mg Ranitidin mit ** $p \leq 0,05$ sind signifikant gegenüber denen der Dosenkombinationen verschieden.

100 mg Pirenzepin zeigten anfangs in ihrem Säureverhalten pro 15 Minuten (Abb. 20) einen verzögerten Wirkungseintritt. Dadurch ergibt die statistische Prüfung im Vergleich mit den Kombinationen sehr häufig eine Differenz von $p \leq 0,01$, die bis zur 235. Minute zu finden ist.

Durch die abnehmende Säuresuppression der reduzierten Kombinationsdosen ab der 235. Minute nähert sich deren Säureverhalten der 100-mg-Pirenzepinkurve. Dennoch beträgt der statistische Unterschied häufig noch $p \leq 0,05$. In der Gesamtsäureproduktion über drei Stunden (Abb. 21) weist der statistische Vergleich der Wirkung von 100 mg Pirenzepin mit derjenigen der Kombinationsdosen einen signifikanten Unterschied von $p \leq 0,01$ auf.

Somit läßt sich sagen, daß mit der Kombination von reduzierten Ranitidin- und Pirenzepindosierungen eine signifikant stärkere Säuresuppression erreicht werden kann, als dies mit den Einzelapplikationen im angegebenen Dosisbereich möglich ist (siehe Tab. 12).

Tab. 12: Gegenüberstellung der prozentualen Hemmung der Säuresekretion unter den verschiedenen Medikamentendosierungen versus Placebo bei neun gesunden männlichen Probanden der ersten und zweiten Sekretionsstudie.

DOSIERUNG	PROZENT. HEMMUNG
100 mg Pirenzepin	74 %
50 mg Ranitidin	81 %
25 mg Pirenzepin + 37,5 mg Ranitidin	92 %
50 mg Pirenzepin + 25 mg Ranitidin	94 %
75 mg Pirenzepin + 12,5 mg Ranitidin	91 %

3.2 Gastrinverhalten

Die Kombinationsdosen von Ranitidin und Pirenzepin unterschieden sich in ihrem Gastrinverhalten nicht wesentlich von dem der Einzelapplikationen (Tab. 13). Es läßt sich keine medikamentenabhängige Veränderung der Gastrinkonzentration durch die angewendeten Kombinationsdosen feststellen. Dies wird auch durch den Vergleich der ITAG-Berechnungen bestätigt, der ebenfalls keinen signifikanten Unterschied aufweisen konnte.

3.3 Pharmakokinetik

Vergleicht man die Pharmakokinetik der verschiedenen Ranitidin- und Pirenzepindosen, so ergeben sich deutlich dosisabhängige Konzentration-Zeit-Verläufe (Abb. 9 und 17). Die verschiedenen Ranitidin- und Pirenzepindosierungen erreichen alle ihre höchste Plasmakonzentration ca. zwei Stunden nach Einnahme. Auch die Berechnung und Auflistung der AUC (Tab. 14) zeigt die Abhängigkeit von der Applikationsmenge. Es findet sich kein Hinweis für eine Interaktion der Ranitidin- und Pirenzepindosierungen auf Plasmaebene. Da die AUC ein Maß für die Bioverfügbarkeit eines Medikaments ist, wird hier erneut deutlich, daß Ranitidin eine bessere biologische Verfügbarkeit aufweist als Pirenzepin.

Tab. 13: Mittleres Serumgastrinverhalten ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) in pg/ml) nach Einnahme von 50 mg Ranitidin, 100 mg Pirenzepin und reduzierten Kombinationsdosen von neun gesunden männlichen Probanden aus der ersten und zweiten Sekretionsstudie

ZEIT	50 mg Ranitidin	100 mg Pirenzepin	25 mg Pirenzepin +37,5 mg Ranitidin	50 mg Pirenzepin +25 mg Ranitidin	75 mg Pirenzepin +12,5 mg Ranitidin
- 20'	19,3 $\pm$ 2,3	18,7 $\pm$ 2,4	21,8 $\pm$ 5,0	17,8 $\pm$ 4,1	18,6 $\pm$ 2,8
- 10'	18,4 $\pm$ 2,3	18,1 $\pm$ 2,5	19,0 $\pm$ 4,3	15,4 $\pm$ 3,9	17,2 $\pm$ 3,1
90'	23,2 $\pm$ 3,9	15,8 $\pm$ 3,9	20,1 $\pm$ 4,6	22,3 $\pm$ 7,2	23,1 $\pm$ 7,5
115'	48,0 $\pm$ 15,8	35,1 $\pm$ 8,5	49,4 $\pm$ 21,7	52,0 $\pm$ 25,0	53,2 $\pm$ 27,3
130'	43,0 $\pm$ 12,3	41,9 $\pm$ 15,0	42,2 $\pm$ 16,2	47,3 $\pm$ 22,3	51,2 $\pm$ 25,7
145'	40,7 $\pm$ 10,4	40,5 $\pm$ 11,8	35,1 $\pm$ 10,9	43,0 $\pm$ 19,2	46,6 $\pm$ 23,0
160'	40,9 $\pm$ 10,8	36,7 $\pm$ 10,7	34,3 $\pm$ 12,8	39,9 $\pm$ 18,3	43,0 $\pm$ 20,4
190'	40,1 $\pm$ 12,5	35,5 $\pm$ 8,3	36,3 $\pm$ 13,8	41,8 $\pm$ 18,7	43,1 $\pm$ 19,1
220'	40,7 $\pm$ 11,0	38,5 $\pm$ 10,7	39,0 $\pm$ 15,4	41,6 $\pm$ 17,4	43,7 $\pm$ 18,5
250'	39,5 $\pm$ 10,6	35,8 $\pm$ 8,6	36,1 $\pm$ 13,4	41,8 $\pm$ 17,5	40,3 $\pm$ 15,2
280'	41,0 $\pm$ 10,9	36,1 $\pm$ 9,4	36,8 $\pm$ 13,3	44,0 $\pm$ 18,5	41,4 $\pm$ 16,4

Tab. 14: AUC ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) für 50 mg Ranitidin, 100 mg Pirenzepin und die verschiedenen Dosiskombinationen bei neun gesunden männlichen Probanden aus der ersten und zweiten Sekretionsstudie.

DOSIERUNG	AUC ($\bar{x} \pm \text{SEM}$)
25 mg Pirenzepin	51 $\pm$ 4 ng x h/ml
50 mg Pirenzepin	159 $\pm$ 28 ng x h/ml
75 mg Pirenzepin	299 $\pm$ 73 ng x h/ml
100 mg Pirenzepin	437 $\pm$ 65 ng x h/ml
12,5 mg Ranitidin	132 $\pm$ 15 ng x h/ml
25,0 mg Ranitidin	240 $\pm$ 22 ng x h/ml
37,5 mg Ranitidin	303 $\pm$ 22 ng x h/ml
50,0 mg Ranitidin	384 $\pm$ 13 ng x h/ml

3.4 Peptonvolumina

3.4.1 Peptonverbrauch

Auch bei Betrachtung der Peptonzugabe und des Restpeptons (Tab. 5 und 10) erreicht der statistische Vergleich der Dosiskombinationen mit den Einzelapplikationen nie das 1%-Signifikanzniveau. Somit läßt sich grobquantitativ kein Unterschied in der Volumensekretion des Magens zwischen 50 mg Ranitidin, 100 mg Pirenzepin, Placebo und den Dosiskombinationen erkennen.

3.4.2 Proteinkonzentration des Pepton-Magensaft-Gemisches

50 mg Ranitidin und 100 mg Pirenzepin supprimieren die Produktion von Magensaft im selben Ausmaß wie die Kombination ihrer reduzierten Dosen (Abb. 12 und 19). Es kann kein signifikanter Unterschied im Verlauf der Proteinkonzentrationen nach Beginn der Peptoninstillation bei den verschiedenen Medikamentendosierungen festgestellt werden.

3.5 Nebenwirkungen

Wie Tabelle 15 aufzeigt, ist die relative Häufigkeit von Mundtrockenheit (vier der neun Probanden) unter 100 mg des Muskarinrezeptorantagonisten Pirenzepin bei den Dosiskombinationen nicht mehr zu finden. Eine Allgemeinsymptomatik mit Müdigkeit, Benommenheit, Übelkeit sowie die vermehrte Speichelproduktion trat etwas häufiger bei Ranitidinapplikation auf. Jedoch auch unter Placebo bemerkten zwei von neun Probanden einen vermehrten Speichelfluß. Insgesamt konnten tendenziell weniger Nebenwirkungen der Dosiskombinationen bei signifikant stärkerer Magensäuresuppression festgestellt werden.

Tab. 15: Nebenwirkungen der neun Probanden unter 50 mg Ranitidin, 100 mg Pirenzepin sowie deren reduzierten Dosiskombinationen und Placebo

	Placebo	Ranitidin 50 mg	Pirenzepin 100 mg	25 mg Pir +37,5 mg Ran	50 mg Pir +25 mg Ran	75 mg Pir +12,5 mg Ra
Mundtrockenheit	1/9	0/9	4/9	0/9	0/9	1/9
Diarrhoe (weicher Stuhl)	2/9	1/9	3/9	2/9	1/9	1/9
epigastrisches Druckgefühl	1/9	2/9	0/9	0/9	0/9	1/9
Harndrang	1/9	1/9	1/9	1/9	0/9	0/9
vermehrte Spei- chelproduktion	2/9	0/9	0/9	3/9	3/9	1/9
Müdigkeit, Obel- keit, Benommenh.	0/9	2/9	1/9	3/9	1/9	0/9

Diskussion

1 Methodik

Zur Untersuchung der Säuresekretion unter Pirenzepin, Ranitidin und deren reduzierten Kombinationsdosen verwendeten wir die von Fordtran und Walsh (27) entwickelte Methode der intragastralen Titration der peptonstimulierten Säuresekretion in einer Modifikation nach Becker (3). Dies ermöglichte den gefahrlosen Ersatz des bei Fordtran eingesetzten Natriumbikarbonats durch 1 N Natronlauge, nachdem Spenney (119) die physikalisch-chemischen und technischen Grenzen der intragastralen Titration bei Verwendung von Bikarbonat aufgezeigt hatte. Der Versuchsaufbau ermöglicht zwar keine Messung der basalen Säuresekretion und keine Aussagen bezüglich der aktuellen intragastralen Volumenverhältnisse, dennoch bietet er sich an durch seine genaue Beurteilung der Wirkungen von Pharmaka auf die nahrungsstimulierte Säuresekretion und synchron gemessenes Serumgastrin über mehrere Stunden. Im Gegensatz zum Pentagastrintest besitzt die peptonstimulierte intragastrale Titration die Möglichkeit, daß zusätzlich zur Säuresekretion gleichzeitig das endogene Gastrinverhalten gemessen werden kann. Die Methode zeichnet sich aus durch gute Reproduzierbarkeit mit einem mittleren Korrelationskoeffizienten von 10 % (3, 8, 84) und durch höhere Säuresekretionsraten bei physiologischer Stimulation mit Eiweiß als bei Stimulation mit synthetischem Pentagastrin (8, 36, 131). Die höhere Säureproduktion ist nach Untersuchungen von Feldmann (23) im wesentlichen auf die durch die Peptoninstillation induzierte Dilatation der Magenwand sowie auf die direkt stimulierende Wirkung der Proteine in der Peptonlösung zurückzuführen. Dabei ist die Säuresekretion jedoch unabhängig vom anfänglichen Instillationsvolumen (23). Untersuchungen von Walsh et al. (138) und Konturek et al. (53) haben

eine maximale Säurestimulation und eine weitgehend exakte Titration bei einem pH-Wert der Peptonlösung von 5,5 nachgewiesen.

Diese Aufrechterhaltung eines doch unphysiologisch hohen intragastralen pH-Wertes über die gesamte Testdauer ist jedoch ohne Einfluß auf die Säuresekretionsrate, wie Hogan et al. (42) in ihrem Vergleich der "intragastralen Titration" mit der "Verdünnungsindikator-Methode" nachweisen konnten. Beide Methoden verwenden zur Stimulation der Säuresekretion Peptonlösung. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Gesamtsäuresproduktion und im Gastrinverlauf trotz natürlich abfallendem pH-Wert in der Verdünnungsindikator-Methode auf Werte um 1,4.

Um eine weitgehend exakte Titration der Magensäure zu erhalten, ist eine gute Durchmischung des Pepton-Magensaft-Gemisches mit der Natronlauge der Puffersubstanz notwendig. Dies wird durch eine kontinuierliche Umwälzung der Stimulationslösung mittels Pumpen mit einer Pumpgeschwindigkeit von 250 ~ 300 ml/min erreicht. Das gesamte Pepton-Magensaft-Volumen wird bei dieser Pumpleistung in etwa einer Minute einmal umgesetzt. Durch die Peptonstimulation gelingt es, über längere Zeit eine annähernd plateauförmige gastrale Säuresekretion aufrecht zu erhalten. Damit kann die intragastrale Titration der peptonstimulierten Säuresekretion als ein gutes Modell für gastrale Nahrungsstudien und deren Beeinflussung durch Pharmaka (23) angesehen werden.

Die intragastrale Titration der peptonstimulierten Säuresekretion erlaubt keine Messung des Magensekretionsvolumens und der über den Pylorus verlorenen Mengen an Pepton-Magensaftgemisch. Es besteht nur indirekt die Möglichkeit, diese Volumina grob-quantitativ abzuschätzen, durch Bestimmung der Eiweißkonzentration, Festhalten von Veränderungen des Volumenpegels im Titriergefäß und

Notieren der Peptonmenge, die aus dem Reservoirgefäß der zirkulierenden Peptonlösung zugeführt werden mußte. Die Bestimmung der Peptonkonzentration in dem Pepton-Magensaftgemisch dient einerseits zur Abschätzung und Vergleichbarkeit der stimulierenden Wirkung der Peptonlösung und andererseits als indirekter Parameter zur Beurteilung von Veränderungen des Magensekretionsvolumens. Loweg et al. (76) wiesen in ihren Untersuchungen zur intragastralen Titration beim Menschen darauf hin, daß Peptonkonzentrationen von 2,5 - 20 % in ihrer stimulierenden Wirkung ohne signifikanten Unterschied der Säuresekretion sind. In unseren Studien nahm die Peptonkonzentration unter Placebo - bedingt durch die Stimulation der Volumensekretion im Magen - rasch ab und erreichte am Testende einen Konzentrationsabfall um 40 %.

Davon unterschieden sich signifikant mit $p \leq 0,01$ sowohl die Einzeldosen wie die Kombinationsdosen, durch ihre Hemmung der Volumensekretion des Magens. Diese Supprimierung der gastralen Volumensekretion war, wie Abb. 12 zeigt, dosisabhängig. 100 mg Ranitidin zeigten entsprechend der stärksten Säuresuppression den geringsten Eiweißkonzentrationsabfall. Zwischen den äquivalenten Dosen von 50 mg Ranitidin und 100 mg Pirenzepin und den reduzierten Kombinationsdosen ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Hemmung der Volumensekretion des Magens. - Betrachtet man den Verbrauch an Peptonlösung als grob-quantitative Abschätzung der Volumenverluste über den Pylorus, so fand sich mit Ausnahme des Peptonmehrverbrauchs unter 100 mg Ranitidin kein signifikanter Unterschied unter den Einzelapplikationen und Kombinationsdosen untereinander und gegenüber Placebo. 100 mg Ranitidin machten gegenüber Placebo signifikant mehr Peptonzufuhr notwendig. Dies könnte zum einen auf die ebenfalls starke Hemmung der Volumensekretion des Magens zurückzuführen sein; andererseits benötigten in diesem Test Proband 1 und 2 außergewöhnlich hohe Peptonzufuhr.

mengen von 800 bzw. 650 ml, was bei einer doch kleinen Fallzahl von 10 Probanden diesen Unterschied bewirkt haben dürfte.

2 Vorteile der additiven Dosis-Wirkungskurven-Methode nach Pösch gegenüber der Isobolen-Methode nach Loewe-Muischnek

In der Literatur gibt es mannigfache Beispiele und Vorschläge zur experimentellen Erfassung, Beurteilung und graphischen Darstellung von Kombinationseffekten. Der oft große experimentelle Aufwand verhinderte es jedoch bisher, daß sich ein Verfahren in der Klinik durchsetzen konnte.

Besonders hervorgetan haben sich in Fragen der Kombinationsforschung Loewe und Muischnek durch ihre Entwicklung der Isobolen-Methode (62, 63): Will man Größe und Art des Kombinationseffekts zweier Stoffe genauer analysieren, ist es erforderlich, gleitende Dosen beider Stoffe unter dem Aspekt des gleichbleibenden Effekts zu kombinieren. Dazu ist es notwendig, zunächst äquieffektive Dosen der beiden Substanzen A und B, z. B. aus der Dosiswirkungskurve von A und B, auszutesten. Anschließend müssen in den eigentlichen Kombinationsversuchen verschiedene Dosen von A und B kombiniert werden, wobei die Dosenkombinationen die gleiche Wirkung wie die Einzelsubstanzen $A = B$ zeigen sollen. Dies kann empirisch durch Ausprobieren verschiedener Dosenkombinationen direkt (152) oder durch Extrapolation aus Dosiswirkungskurven von A in Gegenwart verschiedener Dosen von B erfolgen (95).

Die Methode von Loewe und Muischnek liefert Isobolen, durch deren Verhalten im "Dosenmischfeld" = Isobolen-Nomogramm Aussagen über den Kombinationseffekt des Paarlings getroffen werden können (63). Um den Grad des über- oder unteradditiven Kombinationseffektes quantitativ angeben zu können, entwickelten Loewe und Muischnek die

Berechnung des Variationsgrades (63). Dieser versucht quantitativ die Abweichungen des Paarlings von seinem additiven Verhalten auszudrücken, welche in den Isobolen-Nomogrammen durch die Krümmungen der Isobolen dargestellt werden (152). Die Aussagekraft dieses Variationsgrades ist jedoch eingeschränkt (95).

Im Vergleich zur additiven Dosis-Wirkungskurven-Methode nach Pöch (siehe Einleitung) weist die Isobolen-Methode nach Loewe und Muischnek (63) eine doch deutlich kompliziertere Versuchsanordnung auf. Es ist auch eine wesentlich größere Testzahl erforderlich. Dagegen entspricht die Untersuchung von Kombinationseffekten nach Pöch mittels Dosis-Wirkungskurven der in der Pharmakologie üblichen Testung einer Substanz (A) in Gegenwart einer anderen Substanz (B). Sie zeichnet sich durch die Einfachheit ihrer Durchführung und ihrer Auswertung aus (95). Die Bewertung der Kombinationsexperimente bei Loewe und Muischnek anhand der Isobolen-Nomogramme und des Variationsgrades ist dagegen sehr komplex. Sie erlauben im Gegensatz zur Pöch-Methode keine eindeutige Aussage über additive oder nicht additive Effekte (97). Bei Pöch ist es möglich, zur adäquaten quantitativen Erfassung der Größe von Kombinationseffekten zwei Werte zu berechnen: den "Dosenfaktor der Potenzierung oder Hemmung" und die Erhöhung des Maximaleffektes = FI-Wert ("fraction of maximal increase") (92). Der Dosenfaktor gibt an, um wieviel niedrigere Dosen von A in Gegenwart von B denselben Effekt hervorrufen (Potenzierung) oder um wieviel höhere Dosen von A in Gegenwart von B für denselben Effekt benötigt werden (= Hemmung). Er ist eine in der Pharmakologie und Toxikologie übliche quantitative Größe. Der Dosenfaktor läßt sich auch aus den Isobolen berechnen (93). Der FI-Wert ist ein quantitatives Maß für die Erhöhung des Maximaleffektes von A in Gegenwart von B. Entspricht er dem Eigeneffekt von B, so weist dies auf

einen funktionellen Synergismus hin. Ist jedoch die Erhöhung des Maximaleffekts von A in Gegenwart von B größer als der Eigeneffekt von B, dann liegt ein sequentieller Synergismus vor (94). Auf diese Weise erlaubt die Methode nach Pösch zusätzlich im Gegensatz zur Isobolen-Methode die Beurteilung des Wirkungsmechanismus von Kombinationseffekten und deren Unterscheidung in funktionell und sequentiell synergistische Potenzierung.

Diese zahlreichen Vorteile der Dosis-Wirkungskurven-Methode nach Pösch (92, 94, 96) gegenüber der Isobolen-Methode nach Loewe und Muischnek (63) bewogen uns, zur Austestung des Kombinationseffekts von Ranitidin mit Pirenzepin die Methode nach Pösch anzuwenden.

3 Reduktion der peptonstimulierten gastralen Säuresekretion durch Ranitidin, Pirenzepin und deren reduzierte Kombinationsdosen

Um der Frage des Interaktionsmodus zwischen Pirenzepin und Ranitidin nachzugehen, untersuchten wir zunächst verschiedene Dosierungen von Pirenzepin und Ranitidin auf ihre gastrale Säurereduktion, um entsprechend der Methode nach Pösch (92, 95, 98) äquieffektive Dosen des H_2 -Rezeptorblockers und des Muskarinrezeptorblockers zu bestimmen. Dabei konnte mit 100 mg Pirenzepin eine Hemmung der peptonstimulierten gastralen Gesamtsäureproduktion über drei Stunden um 71 % erreicht werden, während 50 mg Pirenzepin ähnlich wie bei Bianchi Porro et al. (7) eine Suppression um 45 % zeigten. Untersuchungen von Fritsch et al. (29) und Scholten et al. (122) konnten für 50 mg Pirenzepin nur eine Hemmung der peptonstimulierten Säuresekretion um 21 % nachweisen. Da diese Untersuchungen jedoch an Patienten mit Ulcus duodeni durchgeführt wurden, dürfte der Grund für die schwächere Säurereduktion in der für Pirenzepin bekannten verminderten Effektivität

bei Hypersekretoren (70) liegen. 100 mg Ranitidin wiesen eine fast vollständige Hemmung der peptonstimulierten gastralen Säureproduktion um 98 % auf, während in pentagastrin- und testmahlzeitstimulierten Untersuchungen (5, 113) nur eine Suppression um 74 % zu erreichen war. 50 mg Ranitidin zeigten eine Reduktion der Gesamtsäureproduktion in 3 Stunden um 78 %. Dieses Ergebnis unterschied sich nicht signifikant von der Säuresuppression durch 100 mg Pirenzepin mit 71 %. Damit war eine Äquieffektivität von 100 mg Pirenzepin und 50 mg Ranitidin anzunehmen.

Der Vergleich der Wirkungen dieser beiden Dosierungen mit denen von 100 mg Ranitidin und 50 mg Pirenzepin wies einen signifikanten Unterschied von $p \leq 0,01$ auf. Die Äquieffektivität von 100 mg Pirenzepin und 50 mg Ranitidin läßt sich auch aus Abb. 5 entnehmen, in der die Säuresekretion/15 Minuten dargestellt ist. Mit Ausnahme des Zeitintervalles 131. - 145. Minute konnte kein signifikanter Unterschied in der Säureproduktion über drei Stunden nachgewiesen werden. Dieser anfänglich signifikante Unterschied ist begründet in dem im Vergleich zu Ranitidin langsameren Wirkungseintritt von Pirenzepin. Der verzögerte Wirkungsbeginn stellt sich auch im Kurvenverlauf von 50 mg Pirenzepin dar und ist ebenfalls in früheren Untersuchungen unseres Labors bei Pirenzepin (74) nachweisbar. Zusätzlich zur Äquieffektivität verdeutlicht Abb. 5 sehr die Dosisabhängigkeit der peptonstimulierten Säuresekretionshemmung durch die verschiedenen Ranitidin- und Pirenzepindosen.

Mit 100 mg Ranitidin gelang es, die Säureproduktion fast vollständig über den gesamten Testverlauf zu supprimieren. Während 50 mg Ranitidin nach anfänglich starker Hemmung zunehmend, wenn auch nur geringfügig an Wirkung verlor, erreichten 50 und 100 mg Pirenzepin erst nach verzögertem Wirkungsbeginn ihre volle Säurereduktionseffektivität. Diese deutliche Dosisabhängigkeit der

Magensäureproduktionshemmung durch Ranitidin und Pirenzepin bei Peptonstimulierung wird auch in anderen Untersuchungen bei Pentagastrinstimulierung beschrieben (20, 109, 127, 146).

Vorausgegangene Untersuchungen mehrerer Autoren (61, 73, 124, 125) haben gezeigt, daß die kombinierte Anwendung von anticholinergen Substanzen und Histamin-H₂-Blockern die stimulierte gastrale Säuresekretion des Menschen stärker hemmt als die Einzelgabe. Dabei wurden häufig die Substanzen in der Dosis ihrer Einzelapplikation kombiniert, ohne daß näher auf den Interaktionsmodus eingegangen wurde. Nachdem wir die Äquieffektivität von 100 mg Pirenzepin und 50 mg Ranitidin im ersten Teil unserer Versuche nachgewiesen hatten, kombinierten wir nun, um die Interaktion zwischen Pirenzepin und Ranitidin zu klären, entsprechend Pösch reduzierte Dosen dieser beiden Substanzen in einem Verhältnis, so daß die Summen ihrer jeweiligen Anteile wieder 1 ergaben (1/2 Pir + 1/2 Ran; 1/4 Pir + 3/4 Ran; 3/4 Pir + 1/4 Ran). Die Kombination von 25 mg Pirenzepin mit 37,5 mg Ranitidin hemmte die Magensäureproduktion von 49,9 mmol H⁺/3h unter Placebo auf 3,9 mmol H⁺/3h entsprechend 92 %. Mit 75 mg Pirenzepin und 12,5 mg Ranitidin konnte die Säuresekretion auf 9,4 mmol H⁺/3h um 91 % supprimiert werden. Die stärkste Hemmung mit 94 % konnte mit 50 mg Pirenzepin und 25 mg Ranitidin erreicht werden, wobei die Sekretion 3,2 mmol H⁺/3h betrug. Dennoch bestand kein signifikanter Wirkungsunterschied zwischen den reduzierten Kombinationsdosen. Gegenüber Placebo erreichten alle drei Gruppen das Signifikanzniveau.

Der Vergleich der Gesamtsäureproduktion über drei Stunden unter den Kombinationsdosen mit den äquieffektiven Einzeldosen ergab einen signifikanten Hemmungsunterschied mit $p \leq 0.01$ gegenüber 100 mg Pirenzepin (74 % Hemmung). Versus 50 mg Ranitidin (81 % Hemmung) erreichten die Kom-

binationsgruppen nur ein Signifikanzniveau von $p \leq 0.05$. Die Erklärung für dieses Ergebnis ist aus dem Verlauf der Säuresekretion/15 Minuten unter den Kombinationen im Vergleich zu den äquieffektiven Substanzen (Abb. 20) ablesbar. Im Gegensatz zu dem verzögerten Wirkungseintritt bei 100 mg Pirenzepin wiesen 50 mg Ranitidin bereits zu Testbeginn eine starke Säuresuppression auf, was den Unterschied zu den Kombinationsdosen abschwächte. Während die äquieffektiven Einzeldosen ab der 206. Minute einen annähernd plateauförmigen Verlauf der Säuresekretion bis zum Testende aufwiesen, nahm die Wirkung der Kombinationsdosen ab der 236. Minute kontinuierlich ab und näherte sich dem Plateau der Einzelapplikation. Besonders stark geschah dies unter der Kombination von 25 mg Pirenzepin mit 37,5 mg Ranitidin. Dadurch verringerte sich gegen Testende der Unterschied in der Säuresekretionshemmung durch die Kombinationsdosen gegenüber den Einzelapplikationen, vor allem gegenüber 50 mg Ranitidin erneut.

Insgesamt betrachtet kann dennoch im Vergleich zu den äquieffektiven Einzelgaben von 100 mg Pirenzepin und 50 mg Ranitidin von einer signifikanten Wirkungssteigerung der reduzierten Kombinationsdosen auf die peptonstimulierte Magensäureproduktionshemmung ausgegangen werden (siehe Tab. 12).

Wie Richardson et al. (106) in ihrer Kombinationsstudie von Metiamid und Isopropamid sowie Thompson et al. (133) mit ihrer Kombination von Metiamid und Atropin, vermuteten Bonfils et al. (10) und Scholten et al. (123) in ihren Untersuchungen mit Cimetidin und Pirenzepin eine additive Interaktion, die der Wirkungssteigerung durch die kombinierte Anwendung zugrunde liegt. Doch bereits 1974 wiesen Thjodleifsson und Wormsley (132) bei Atropin und Metiamid in ihren Ergebnissen auf eine eventuelle synergistische Potenzierung zwischen Anticholinergikum

und Histamin- H_2 -Blocker hin. Londong et al. (73) und Williams et al. (145) zeigten in Untersuchungen mit Kombinationsdosen von Cimetidin und Pirenzepin eine signifikant stärkere Hemmung der gastralen Säureproduktion als mit den Einzeldosen. Dieser Effekt von Cimetidin und Pirenzepin in verschiedenen Dosiskombinationen mit Reduzierungen der Magensäuresekretion von 79 - 90 % wurde in einer Folgestudie von Londong et al. (74) von der Kombination von 0,15 mg/kg Pirenzepin und 0,6 mg/kg Ranitidin iv. noch übertroffen mit einer Hemmung von 97 %. Die signifikanten Wirkungssteigerungen ließen auch hier eine synergistische Interaktion zwischen Histamin- H_2 -Blocker und dem Muskarinrezeptorantagonisten Pirenzepin vermuten. Diese Vermutung wird nun durch unsere Ergebnisse unterstützt. Nach Pösch (94, 96) weisen die signifikanten Wirkungssteigerungen unserer reduzierten Kombinationsdosen von Pirenzepin und Ranitidin gegenüber den Einzelapplikationen der äquieffektiven Dosen auf eine Potenzierung hin. Der Typ der Potenzierung ist einem sequentiellen, d. h. überadditiven Synergismus zuzuordnen. Dieser überadditive Interaktionsmodus zwischen Pirenzepin und Ranitidin wurde auch in retrospektiv durchgeführten Berechnungen von Pösch und Londong (98) 1985 bestätigt.

Eine zusätzliche Erklärung für die doch sehr ausgeprägte Säuresekretionshemmung, die in diesem Ausmaß nie durch die Kombination von klassischen Anticholinergika mit Histamin- H_2 -Blockern erreicht wurde (73), dürfte in Pirenzepin als selektivem M_1 -Rezeptorblocker (70) zu finden sein, der darüber hinaus noch eine erhöhte Affinität zu den Parietalzellen des Magens besitzt (37). Wenn Pirenzepin die muskarinische Wirkung am Azetylcholinrezeptor blockiert und Ranitidin gleichzeitig den Histamin- H_2 -Rezeptor der Parietalzelle antagonisiert, so zeigen unsere Ergebnisse, daß aufgrund des sequentiellen, d. h. überadditiven Synergismus zwischen Pirenzepin und

Ranitidin die Sekretionskapazität der Parietalzelle fast vollständig supprimiert wird. Durch die verschiedenen Wirkungsmechanismen von Ranitidin und Pirenzepin, wie sie in der Einleitung aufgezeigt wurden, ist damit der über-additive Synergismus zwischen Ranitidin und Pirenzepin ermöglicht.

4 Gastrinverhalten

Diese spezifischen Bindungskapazitäten von Pirenzepin und Ranitidin dürften auch die Erklärung dafür sein, daß sich die Gastrinfreisetzung weder unter den Einzelapplikationen von Ranitidin und Pirenzepin noch unter den Kombinationsdosen von der unter Placebo unterschied. Während verschiedene Autoren (28, 56, 59, 80) in ihren Untersuchungen Veränderungen des Gastrinverlaufs unter Ranitidin und Pirenzepin beschreiben, zeigten sich bei uns in beiden Testabschnitten bei nahezu identischen Gastrin-nüchternwerten (15 - 22 pg/ml) sowohl unter den Einzel- wie unter den Kombinationsdosen fast identische Gastrin-peaks (35 - 53 pg/ml) nach 15 - 30 Minuten, die dann ebenfalls in annähernd gleichen Plateaus (36 - 46 pg/ml) ausliefen. Wir konnten damit keinen Effekt von Ranitidin oder Pirenzepin auf die antralen oder duodenalen G-Zellen feststellen; dies wird durch Untersuchungen anderer Autoren (7, 29, 74) auch gestützt.

5 Pharmakokinetik

Während Pirenzepin in den von uns benötigten Dosierungen in der handelsüblichen Form als Tabletten vorlag, gab es Ranitidin in den erforderlichen Dosen nicht als Tablette. Aus diesem Grund stellte uns die Firma Glaxo Pharmazeutika GmbH Kapseln zur Verfügung, die speziell für unsere Studie mit der benötigten Menge an Ranitidin gefüllt worden waren. Damit lagen Ranitidin und Pirenzepin in

zwei verschiedenen galenischen Zubereitungen, nämlich als Pirenzepin-Tablette und Ranitidin-Kapsel vor. Eine Beeinflussung der Kinetik durch die unterschiedliche Galenik konnte jedoch durch Zerfallstests, die Herr Dr. Krohn, klinischer Pharmakologe der Firma Glaxo Pharmazeutika GmbH durchführte, widerlegt werden (58). Die Bioverfügbarkeit der Kapsel war derjenigen der Tablette äquivalent. Eine Auswirkung auf den Plasmaspiegelverlauf war daher durch die verschiedene galenische Aufbereitung von Ranitidin und Pirenzepin nicht zu befürchten. Dies bestätigte dann auch der Vergleich unserer Ergebnisse mit denen in der Literatur. Entsprechend den Eliminationshalbwertszeiten von Pirenzepin mit 11 Stunden (12) und Ranitidin mit 2-3 Stunden (146, 151) bei oraler Applikation konnten in den Nüchternplasmabestimmungen bei einem Testabstand von mindestens drei Tagen keine Restplasmakonzentrationen von Ranitidin oder Pirenzepin nachgewiesen werden. Ähnlich wie in anderen Untersuchungen zur Pharmakokinetik von Pirenzepin und Ranitidin bereits beschrieben (12, 75, 77, 146, 151), beobachteten auch wir eine Plasma-peak-Konzentration für Pirenzepin wie für Ranitidin 120-150 Minuten nach oraler Applikation. Damit waren die maximalen Plasmaspiegelkonzentrationen von Pirenzepin und Ranitidin 15 - 20 Minuten nach Beginn der Peptonstimulation bereits erreicht. Wie Abb. 9 darstellt, zeigte der anschließende Plasmaspiegelabfall unter 50 und 100 mg Ranitidin, entsprechend der kürzeren Halbwertszeit, eine größere Steilheit als unter Pirenzepinmedikation. Dieser Befund war jedoch bei den reduzierten Kombinationsdosen in diesem Ausmaß nicht mehr nachweisbar (Abb. 17). Abb. 9 und 17 verdeutlichen die starke Abhängigkeit der Plasmakonzentrationen von den jeweils verabreichten Dosen. Mit zunehmender Substanzmenge war auch ein entsprechender Anstieg der Plasmakonzentrationen zu verzeichnen, wobei Ranitidin, bei gleicher Ausgangsmenge, im Mittel 2-3fach höhere Plasmaspiegel als Pirenzepin aufwies. Diese erhöhte Bioverfügbar-

keit von Ranitidin gegenüber Pirenzepin zeigte auch die Berechnung der AUC. Während 25, 50 und 100 mg Pirenzepin eine AUC von 51, 159 und 414 ng x h/ml aufwiesen, erlangten 25, 50 und 100 mg Ranitidin eine AUC von 240, 363 und 748 ng x h/ml. Bozler und Hammer (12) und Scholten et al. (122) beobachteten für Pirenzepin eine Bioverfügbarkeit zwischen 20-30 %. Dagegen beschrieben Woodings et al. (146), Louis et al. (75) und Zeldis et al. (151) für Ranitidin eine Bioverfügbarkeit zwischen 50-88 %. Diese 2-3fach höhere Bioverfügbarkeit von Ranitidin gegenüber Pirenzepin wird in unseren Berechnungen der AUC bestätigt. Eine genaue Berechnung der Bioverfügbarkeit war nicht vorgesehen; es hätten dafür nach Versuchsende weitere Blutabnahmen am Nachmittag und am Abend bei den Probanden vorgenommen werden müssen.

Auch andere Autoren beobachteten die Dosis-Abhängigkeit der Plasmakonzentrationspiegel von Pirenzepin (73) und Ranitidin (75, 146). Mit Ausnahme von Mignon et al. (80) konnte jedoch kein Autor eine Korrelation zwischen Plasmaspiegel und gastraler Säuresekreteionshemmung für Ranitidin oder Pirenzepin nachweisen.

Sowohl Stockbrügger et al. (127) wie Londong et al. (73) und Fritsch et al. (30) konnten bei Pirenzepindosissteigerung keine entsprechende Wirkungssteigerung trotz Anstieg der Pirenzepinplasmakonzentration erzielen. Auch gelang es Frislid und Berstad (29) und Berstad et al. (4) nicht, eine Korrelation zwischen Plasmaspiegel und Säuresekreteionshemmung nachzuweisen. Bei Betrachtung unserer Säuresekreteionskurven/15 Minuten (Abb. 5 und 13) und beim Vergleich mit den Plasmakonzentrationskurven (Abb. 9 und 17) fällt besonders bei 100 mg Ranitidin und 50 und 100 mg Pirenzepin ebenfalls die fehlende Parallelität von Plasmaspiegel und Wirkung auf. Korreliert man jedoch die AUC-Werte von Ranitidin und Pirenzepin mit der prozentualen Hemmung der Säuresekretion (Abb. 11), so ergeben

sich zwei Regressionsgeraden mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0.702$ für Ranitidin und $r = 0.632$ für Pirenzepin. Beide Koeffizienten weisen eine Signifikanz von $p \leq 0.01$ auf. Damit ergibt sich eine Korrelation zwischen AUC-Wert und Säuresuppression. Die größere Steigung der Ranitidin-Regressionsgeraden im Vergleich zur Pirenzepinregressionsgeraden zeichnet Ranitidin als den potenteren Magensäurehemmer aus.

Der stärkere Effekt von Ranitidin und Pirenzepin in Kombination auf die gastrale Säuresekretionshemmung kann theoretisch mehr durch eine pharmakokinetische oder mehr durch eine pharmakodynamische Interaktion bedingt sein. Eine Interaktion auf pharmakokinetischer Ebene würde jedoch zu einer Plasmakonzentrationszunahme der Substanz am Aktionsort führen. Unsere Messungen der Plasmaspiegel der reduzierten Kombinationsdosen zeigten jedoch keine für eine Interaktion dieser Art sprechende Konzentrationsveränderung. Die Plasmaspiegel entsprachen den für diesen niedrigen Dosenbereich erwarteten Werten. Auch für die Kombination von Pirenzepin mit Cimetidin konnten Jamali et al. (47) in ihren Untersuchungen keine pharmakokinetische Interaktion nachweisen. Dadurch gewinnt die pharmakodynamische Interaktion zwischen Ranitidin und Pirenzepin im Sinne eines sequentiellen, d. h. überadditiven Synergismus an Bedeutung.

6 Nebenwirkungen

In der Steigerung der Effektivität bei gleichzeitiger Reduzierung der Nebenwirkungen liegt das Ziel vieler Medikamentenkombinationen. In unserer Studie stellte sich die Frage, ob es gelingt, die Nebenwirkungen der Einzelsubstanzen durch die Anwendung von reduzierten Kombinationsdosen zu verringern, bei gleichzeitiger Potenzierung der Wirkung. Dazu wurden die Probanden während, unmittelbar

bar nach Testende und nach 24 Stunden nach ihren subjektiven Mißempfindungen befragt.

Wie aus Tab. 15 zu entnehmen ist, gaben vier von neun Probanden unter 100 mg Pirenzepin Mundtrockenheit an. Diese Nebenwirkung, wie sie für klassische Anticholinergika vom Typ des Atropin bekannt ist (54), konnte auch schon in früheren Untersuchungen von Londong et al. (74) und Stockbrügger et al. (128) bei Pirenzepin nachgewiesen werden. Beide fanden eine Dosisabhängigkeit dieser Nebenwirkung, wie sie auch aus unseren Tabellen (6 und 15) zu entnehmen ist. Unter 50 mg Pirenzepin und in der Kombination mit 25 und 50 mg Pirenzepin gab kein Proband Mundtrockenheit an. Dagegen stellte in der Kombinationsgruppe von 75 mg Pirenzepin mit 12,5 mg Ranitidin einer von neun Probanden Mundtrockenheit fest, wobei man berücksichtigen muß, daß dies auch unter Placebo einmal angegeben wurde. Als weitere Mißempfindungen berichteten die Probanden Harndrang, epigastrisches Druckgefühl und Diarrhoe, was oft besser als weicherer Stuhl beschrieben wurde, ohne daß dafür im Vergleich zu Placebo oder untereinander eine deutliche Häufung bei einem Therapieschema ersichtlich wurde. Da diese Nebenwirkungen auch in früheren methodisch identischen Untersuchungen unseres Labors beobachtet wurden (74, 99), dürften sie testbedingt sein. - Trotz Linksseitenlage der Probanden während der Peptoninstillation läßt sich ein Verlust der Peptonlösung über den Pylorus nicht vollständig verhindern. Dadurch gelangt hyperosmolare Eiweißlösung in das Jejunum, was für die Durchfälle verantwortlich sein dürfte. Das epigastrische Druckgefühl dürfte auf die Magensonde zurückzuführen sein. Durch den Verlust an Peptonlösung über den Pylorus und gleichzeitige Hemmung der Volumensekretion des Magens durch die Medikamente sinkt das intragastrale Volumen. Dabei kam es gelegentlich vor, daß die Magensonde sich an der Schleimhaut festsaugte und dadurch epigastrische Beschwerden hervorrief. Durch sofortige Zufuhr von Pep-

tonlösung aus einem Reservoirgefäß wurde Abhilfe geschaffen. Die epigastrischen Druckgefühle der Probanden verschwanden nach wenigen Stunden wieder. Der Harndrang, der vor allem unmittelbar nach Testende angegeben wurde, ist wahrscheinlich durch die lange Testdauer von fast fünf Stunden bedingt.

In zahlreichen Untersuchungen mit Ranitidin wurden als Nebenwirkungen Müdigkeit, Kopfweh, Übelkeit und Benommenheit beobachtet (43, 52, 79, 142, 151). Auch in unserer Studie klagten zwei bzw. drei von zehn Probanden unter 50 bzw. 100 mg Ranitidin über diese Nebenwirkungen, während sie unter Pirenzepinmedikation nur einmal und unter Placebo nie auftraten. Betrachtet man nun die reduzierten Kombinationsdosen (Tab. 15), so fällt auf, daß in der Gruppe mit dem höchsten Ranitidinanteil (37,5 mg Ranitidin) erneut auch die meisten Klagen über Müdigkeit, Übelkeit und Benommenheit auftraten (drei von neun Probanden). Kopfschmerzen ließen sich unter den Kombinationsdosen nicht mehr nachweisen. Walt et al. zeigten in ihren Untersuchungen, daß Ranitidin in äußerst geringen Mengen in den Liquor penetriert (139). Ähnlich wie bei Cimetidin kann dadurch eine Beeinträchtigung der Bewußtseinslage hervorgerufen werden, die sich dann in diesen Symptomen zeigt. Im Vergleich zu Cimetidin werden diese Nebenwirkungen bei Ranitidin allerdings seltener beobachtet. Fünf von zehn Probanden litten bei 100 mg Ranitidin unter vermehrter Speichelproduktion, während unter 50 mg Ranitidin und den Pirenzepindosierungen diese Nebenwirkung nie und bei Placebo in zwei von drei Fällen auftrat. Bei den Kombinationsdosen ist vermehrter Speichelfluß bei den Gruppen mit höherem Ranitidinanteil (37,5 und 25 mg Ranitidin) wiederzufinden, wobei zu berücksichtigen ist, daß auch unter Placebo zwei Probanden eine gesteigerte Speichelproduktion aufwiesen. Dennoch weist dies auf eine zusätzliche cholinerge Wirkung von Ranitidin hin, wie es

Bertaccini und Coruzzi ebenfalls beschrieben haben (6).

In Anbetracht dessen, daß es sich bei unserer Studie um Akutversuche handelt, deren Aussage bezüglich Nebenwirkungen gegenüber einer Langzeitstudie sicherlich eingeschränkt ist, besteht dennoch im Vergleich der Einzelapplikationen mit den Dosenkombinationen eine tendenzielle Reduzierung der Nebenwirkungen bei den reduzierten Dosenkombinationen. Dies ist vor allem bei den Nebenwirkungen Mundtrockenheit, Müdigkeit, Kopfweg und Benommenheit nachzuvollziehen. Die vermehrte Produktion von Speichel unter Ranitidin läßt keine Dosisabhängigkeit erkennen. Inwieweit es bei klinischer und damit längerer Anwendung der reduzierten Dosenkombinationen von Ranitidin und Pirenzepin zum Auftreten von Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Effektpotenzierung kommt, wird in Langzeitstudien noch zu untersuchen sein.

7 Vorteile und Nachteile der Medikamentenkombination

Forth et al. (26) sehen bei gleichgerichteter therapeutischer (Haupt-)Wirkung zweier Substanzen einen Vorteil in deren Kombination, wenn die Mechanismen der Nebenwirkungen bei den Komponenten verschieden sind und damit das Risiko unerwünschter Nebenwirkungen vermindert wird. Pösch et al. (94, 96) haben bei verschiedenen Beispielen von Kombinationen ebenfalls auf die Möglichkeit hingewiesen, die maximale therapeutische Wirksamkeit zu steigern durch Anwendung reduzierter Dosenkombinationen und gleichzeitig die Nebenwirkungen zu senken. Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, daß die Kombination des H_2 -Blockers Ranitidin mit dem M_1 -Anticholinergikum Pirenzepin aufgrund ihrer synergistischen Interaktion zu einer Potenzierung des Effektes bei gleichzeitiger Verminderung der Nebenwirkungen führt. Damit ist dies ein weiteres Beispiel für den erfolgreichen Einsatz einer Kombinationstherapie. Ein

weiterer Vorteil von Medikamentenkombinationen ist die Möglichkeit der Erweiterung des Wirkungsspektrums (50). In unserem speziellen Fall bedeutet dies, daß es aufgrund der Potenzierung der Wirkung möglich sein wird, die Indikation für die kombinierte Anwendung von Ranitidin und Pirenzepin zu erweitern (therapieresistente Ulzera, Zollinger-Ellison-Syndrom, siehe Punkt 8). Die Frage, ob die Kombinationstherapie durch ihre verstärkte Effektivität auch zu einer Verminderung der Applikationshäufigkeit und damit zu einer sicher besseren Compliance der Patienten führen kann, muß erst noch in weiteren Untersuchungen geklärt werden.

Die Kombination von Medikamenten bietet jedoch nicht nur Vorteile; es muß auch auf Nachteile geachtet werden. Probleme bei Medikamentenkombinationen entstehen häufig aufgrund pharmakokinetischer Wechselwirkungen (60, 94). Komponenten, die verschiedene Metabolismus- und Eliminationswege und -zeiten aufweisen, können zu einer Akkumulation einer der Komponenten führen, was unerwünschte Nebenwirkungen hervorrufen kann. Unsere Untersuchungen der Pharmakokinetik von Ranitidin und Pirenzepin erbrachten keinen Hinweis auf eine pharmakokinetische Wechselwirkung. Da wir jedoch Akutversuche durchführten, wurden eventuelle Auswirkungen, die durch die verschiedenen Eliminationshalbwertszeiten von Pirenzepin mit 11 Stunden (12) und Ranitidin mit 2 - 3 Stunden (146, 151) bedingt sein können, nicht erfaßt. So bleibt abzuklären, ob das anfangs bestehende Gleichgewicht zwischen den Wirkungen der Komponenten nicht im Laufe einer Therapie durch z. B. eine Enzyminduktion oder eine Akkumulation einer der Substanzen gestört wird.

8 Indikationen für eine Kombinationstherapie

Unsere Ergebnisse zeigten, daß durch die synergistische Interaktion von Ranitidin und Pirenzepin die Kombination

reduzierter Dosen in der Effektivität auf die gastrale Säuresuppression den Einzelsubstanzen überlegen ist. Diese Steigerung der Wirkungsstärke ohne Zunahme der Nebenwirkungen erlaubt, wie oben bereits erwähnt, auch die Indikationen weiter zu stellen.

Die Anwendung der Kombination von H_2 -Blocker und Anticholinergikum könnte von Vorteil sein bei therapieresistenten Ulzera, die nach zwei bis drei Monaten Therapie mit einem H_2 -Blocker allein noch nicht abgeheilt sind. Surrenti et al. (120) zeigten in einer erst kürzlich veröffentlichten Studie, daß 10 von 16 therapieresistenten Ulkuspatienten nach sechs Wochen Therapie mit 2 x 50 mg Pirenzepin/die und 1 x 150 mg Ranitidin nachts eine vollständige Heilung ihrer Ulzera aufwiesen. Auch Patienten mit Zollinger-Ellison-Syndrom sind eine Indikation für die Kombinationstherapie. Bonfils et al. (10) und Mignon et al. (81) beschrieben bereits 1977 bzw. 1980 die erfolgreiche Therapie von Patienten mit Zollinger-Ellison-Syndrom mit der Kombination von Pirenzepin und Cimetidin. Die Überlegenheit von Kombinationsdosen bezüglich der nächtlichen Säuresuppression gegenüber der Einzelapplikation von Pirenzepin zeigten Williams et al. (145) in ihren Untersuchungen. Außerdem erscheint der Einsatz der kombinierten Therapie auch bei der Refluxösophagitis sinnvoll, insbesondere da Londong (66) eine Abnahme der Häufigkeit und Dauer des gastroösophagealen Refluxes bei Patienten mit schwerer Refluxösophagitis nachweisen konnte, die 2 x 50 mg Pirenzepin und 2 x 150 mg Ranitidin täglich erhalten haben.

Ferner sollte die klinische Anwendung der Kombination von H_2 -Blocker Ranitidin und dem Anticholinergikum Pirenzepin als Prophylaxe von Streßulzera bei Intensivpatienten erfolgen. More et al. (82, 83) zeichneten das intra-gastrale pH von Intensivpatienten auf und fanden heraus, daß weder Cimetidin oder Ranitidin noch Pirenzepin als Einzelgabe zur Streßulkusprophylaxe eine adäquate intra-

gastrale pH-Erhöhung gewährleisten können. Die Kombination von Ranitidin und Pirenzepin bot die effektivste parenterale Kontrolle des gastralen pH bei Intensivpatienten (83). - Auch bei der Blutungsrezidivprophylaxe dürfte die kombinierte Anwendung von Vorteil sein. Londong et al. (68) konnten nachweisen, daß die kombinierte Applikation von Cimetidin und Pirenzepin gegenüber der Einzeltherapie signifikant die Rezidivblutungsrate bei Patienten mit endoskopisch nachgewiesenen und laserkoagulierten oder spontan sistierenden gastroduodenalen Ulkusblutungen reduziert. Inwieweit die Kombination von Ranitidin und Pirenzepin auch als langfristige Therapie Anwendung finden wird, ist noch zu klären. Durch die synergistische Interaktion kommt es zu einer starken Hemmung der Magensäuresekretion mit anhaltender intragastraler pH-Erhöhung. Stockbrügger et al. (129) wiesen nach, daß es - abhängig vom Ausmaß der Hemmung und der Applikationsdauer - zu einer bakteriellen Überkeimung der intragastrischen Flora kommt.

Zusammenfassung

Die kombinierte Anwendung von H_2 -Rezeptorantagonisten und dem Antimuskarinikum Pirenzepin hemmt die gastrale Säuresekretion des Menschen signifikant stärker als deren Einzelapplikation. Unklarheit herrscht jedoch darüber, ob es sich dabei um einen additiven oder potenzierenden, d. h. synergistischen Effekt handelt. In diesen randomisiert und doppelblind durchgeführten Studien wurde der Interaktionsmodus zwischen Pirenzepin und Ranitidin untersucht.

Mit Hilfe der modifizierten Methode der intragastralen Titration der peptonstimulierten Säuresekretion wurde die Säuresekretion von gesunden männlichen Probanden gemessen. In der ersten Versuchsreihe, die der Ermittlung von äquieffektiven Dosen von Ranitidin und Pirenzepin galt, reduzierten 100 mg Pirenzepin und 50 mg Ranitidin, per os appliziert, die peptonstimulierte Säuresekretion um 71 bzw. 78 %; es bestand kein signifikanter Unterschied. Diese Dosen schienen äquieffektiv zu sein.

In der zweiten Versuchsreihe wurden reduzierte orale Dosen kombiniert. 25 mg Pirenzepin plus 37,5 mg Ranitidin, 50 mg Pirenzepin plus 25 mg Ranitidin und 75 mg Pirenzepin plus 12,5 mg Ranitidin supprimierten die gastrale Säureproduktion um 92, 94 bzw. 91 %. Der Effekt der reduzierten Dosenkombinationen war signifikant stärker als der der äquieffektiven Einzeldosen. Die gleichzeitig gemessenen Plasmakonzentrationen von Ranitidin und Pirenzepin befanden sich in dem für diese niedrigen Dosen erwarteten Bereich. Eine Interaktion auf pharmakokinetischer Ebene konnte somit ausgeschlossen werden. Die peptonstimulierte Gastrinfreisetzung wurde weder durch Ranitidin noch durch Pirenzepin signifikant verändert. Durch die signifikant stärkere Säuresuppression der reduzierten Kombinationsdosen gegenüber den äquieffektiven Einzelapplikationen kann nach den Berechnungen von

Pöch die Interaktion von Pirenzepin und Ranitidin an der Parietalzelle als ein synergistischer oder potenzierender Effekt beschrieben werden. Im Vergleich der Einzelapplikationen mit den reduzierten Dosenkombinationen wurde bei signifikant stärkerer Säuresuppression durch die Dosenkombinationen gleichzeitig eine tendenzielle Reduzierung der Nebenwirkungen beobachtet.

Literaturverzeichnis

- 1 Angus JA:
Histamine receptors - their classification and role
in gastric acid secretion. Excerpta Medica, APCS 13:
48-67, Tokyo/Hongkong/Amsterdam/Princeton (1982).
- 2 Ariens EJ, v. Rossam JM, Simonis AM:
A theoretical basis of molecular pharmacology, part
III: Interaction of one or two compounds with two
independent receptor systems. Arzneimittel-Forschung
6: 737-746 (1956).
- 3 Becker HD:
Methodischer Fortschritt in der Funktionsdiagnostik
des Magens: Magensekretionsanalysen, intragastrale
Titration, endokrine Provokationstests. Z Gastro-
enterologie 16: 118-125 (1978).
- 4 Berstad A, Frislid K, Rydning A:
Relationship between Ranitidin plasma levels and
reduction of postprandial intragastric acidity in
healthy man. Scand J Gastroent 17: 109-112 (1982).
- 5 Berstad A, Rydning A, Kolstad B, Frislid K:
Reduction of postprandial gastric acidity and pepsin
concentration by Ranitidin and antacids in healthy
volunteers. Scand J Gastroent 16, Suppl 69: 67-72
(1981).
- 6 Bertaccini G, Coruzzi G:
Non-antisecretory activities of H_2 -antagonists.
Scand J Gastroent 21, Suppl 121: 30-37 (1986).

- 7 Bianchi Porro G, Prada A, Parente F et al.:
The effect of Pirenzepin on meal-stimulated gastric acid secretion, gastrin release and gastric emptying. Scand J Gastroent 17, Suppl 72: 159-162 (1982).
- 8 Bodemar G, Walan A, Lundquist G:
Food-stimulated acid secretion measured by intra-gastric titration with bicarbonate in patients with duodenal and gastric ulcer disease and in controls. Scand J Gastroent 13: 911-918 (1978).
- 9 Bösl F:
Klinische Bedeutung der radioimmunologischen Gastrinbestimmung für die Ulkuskrankheit. Inaugural-Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität München (1980).
- 10 Bonfils S, Mignon M, Danne O, Maria J:
Efficacité de traitements anti-sécrétoires combinés (cimétidine et pirenzépin) dans le syndrome de Zollinger-Ellison. Nouv Press Med 6: 3544-3545 (1977).
- 11 Bozler G:
The specific radioimmunoassay in pharmacokinetics: Its potency, requirements and development for routine use as illustrated by an assay for Pirenzepin. International Atomic Energy Agency, Vienna, IAEA-SM 220/63: 299-308 (1978).
- 12 Bozler G, Hammer R:
An international pharmacokinetic study on pirenzepine following a single oral dose. Scand J Gastroent 15, Suppl 66: 27-32 (1980).

- 13 Brimblecombe RW, Duncan WAM:
Cimetidine, a new thiourea H_2 -receptor antagonist. J
Int Med 18: 339 (1975).
- 14 Brunner H, Winter M, Grabner G:
Das Verhalten der Magensäuresekretion nach intra-
venöser Gabe von Pirenzepin und Cimetidin. 105-108.
In: Blum AL, Hammer R (eds.): Die Behandlung des
Ulcus pepticum mit Pirenzepin. Demeter-Verlag,
Gräfelfing (1979).
- 15 Cederberg C, Ekenved G, Lind T, Olbe L:
Acid inhibitory characteristics of omeprazole in
man. Scand J Gastroent 20, Suppl 108: 105-112
(1985).
- 16 Classen M, Dammann HG, Domschke W, Hüttemann W,
Londong W, Rehner M, Scholten T, Simon B, Witzel L,
Berger J:
Gleiche Abheilungsraten unter Omeprazol und Raniti-
din beim Ulcus duodeni. Dtsch Med Wschr 110: 628-633
(1985).
- 17 Clissold SP, Campoli-Richards DM:
Omeprazole - a preliminary review of its pharmaco-
dynamic and pharmacokinetic properties, and thera-
peutic potential in peptic ulcer disease and Zollin-
ger-Ellison Syndrome. Drugs 32: 15-47 (1986).
- 18 Code CF:
Reflections on histamine, gastric secretion and the
 H_2 -receptor. New Engl J Med 296: 1459-1462 (1977).

- 19 De Magistris L, Rehfeld JF:
A simple enzymatic procedure for radioimmunochemical quantitation of the large molecular forms of gastrin and cholecystokinin. *Analytical Biochemistry* 102: 126-133 (1980).
- 20 Domschke W, Lux G, Domschke S:
Furan H₂-antagonist ranitidine inhibits pentagastrin-stimulated gastric secretion stronger than cimetidine. *Gastroenterology* 79: 1267-1271 (1980).
- 21 Ekman L, Hansson E, Havu N, Carlsson E, Lundberg C:
Toxicological studies on omeprazole. *Scand J Gastroent* 20, Suppl 108: 53-69 (1985).
- 22 Erhardt F, Marschner J, Pickardt RC, Scriba PC:
Verbesserung der Qualitätskontrolle der radioimmunologischen Thyreotropin-Bestimmung. *Z klin Chem klin Biochem* 11: 381-387 (1973).
- 23 Feldman M:
Comparison of acid secretion rates measured by gastric aspiration and by in vivo intragastric titration in healthy human subjects. *Gastroenterology* 76: 954-957 (1979).
- 24 Feldman M:
Inhibition of gastric acid secretion by selective and nonselective anticholinergics. *Gastroenterology* 86: 361-366 (1984).
- 25 Feldman M, Richardson ChT:
Gastric acid secretion in humans. 693-707. In: Johnson LR (ed.): *Physiology of the gastrointestinal tract*, Raven Press, New York (1981).

- 26 Forth W, Menschler D, Rummel W:
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 3. Aufl., Bibliographisches Institut, Mannheim-Wien-Zürich (1980).
- 27 Fordtran JS, Walsh JH:
Gastric acid secretion rate and buffer content of the stomach after eating. J Clin Invest 52: 645-657 (1973).
- 28 Friedl W, Barth HG, Damman HG, Müller P, Simon B:
Prävention streßbedingter Blutungen aus dem oberen Gastrointestinaltrakt mit Ranitidin und Cimetidin. Intensivbehandlung 8: 97-99 (1983).
- 29 Frislid U, Berstad A:
Prolonged influence of a meal on the effect of ranitidine. J Gastroenterol 19: 429-432 (1984).
- 30 Fritsch WP, Scholten TH, Müller J et al.:
The effect of a 100 mg Pirenzepine-treatment on acid secretion and serum gastrin. Scand J Gastroent, Suppl 72: 173-177 (1982).
- 31 Gedde-Dahl D:
Serum gastrin response to food stimulation and gastric acid secretion in male patients with duodenal ulcer. Scand J Gastroent 10:187-191 (1975).
- 32 Gersmann A, Fritsch WP, Hansamen TU:
Säuresekretion und Gastrinfreisetzung nach Stimulation durch intragastrische Instillation einer Peptonlösung bei gesunden Probanden und Patienten mit Ulcus duodeni. Z Gastroenterologie 20: 604-612 (1982).

- 33 Gough KR, Bardhan KD, Crowe JP, Korman MG et al.:
Ranitidine and Cimetidine in prevention of duodenal
ulcer relapse. *Lancet* II: 659-662 (1984).
- 34 Greenwood FC:
Peptide hormones. 1-7. In: Westermann JG (ed.):
Radioimmunoassay, Hospital Medicine Publications
Ltd, London (1971).
- 35 Grossman MJ:
Physiological role of gastrin. *Fed Proc* 27: 1312-
1313 (1968).
- 36 Halter F, Keller M:
A comparison between intragastric titration and
aspiration technique under basal conditions and
after food or pentagastrin stimulation. *Dig Dis Sci*
23: 723-729 (1978).
- 37 Hammer R, Berrie CP, Birdsall NJM, Burgen ASV,
Hulme EC:
Pirenzepine distinguishes between different sub-
classes of muscarinic receptors. *Nature* 283: 90-92
(1980).
- 38 Hammer R, Giraldo E, Giachetti A:
Pirenzepine, the first M_1 -receptor antagonist.
Excerpta Medica APCS 13: 90-101, Tokyo-Hongkong-
Amsterdam-Princeton (1982).
- 39 Hansky J:
Application of receptor science to gastrointestinal
disorders. *Excerpta Medica APCS* 13: 140-146, Tokyo-
Hongkong-Amsterdam-Princeton (1982).

- 40 Hayakawa A, Che K, Miyoshi A, Harasawa S, Miwa T, Makabatake T:
Properties of famotidine in relation to safety. Ital J Gastroenterol 16: 174-176 (1984).
- 41 Hector RM, Aberd MB:
Improved technique of gastric aspiration. Lancet I: 15-16 (1968).
- 42 Hogan DL, Turken D, Stern AI, Isenberg I:
Comparison of the serial dilution indicator and intragastric titration methods for measurement of meal-stimulated gastric acid secretion in man. Dig Dis Sci 28: 1001-1004 (1983).
- 43 Holtermüller KH:
Was ist gesichert in der konservativen Ulcusterapie? Internist 23: 653-679 (1982).
- 44 Hotz J:
Heutige Vorstellungen über die Steuerung der Säuresekretion des Magens. 27-33. In: Arnold R, Häcki WH (Hrsg): Magaldrat: Experimentelle und klinische Erfahrungen, Verlag Christian M. Silinsky, Nürnberg/Paris/London/New York (1985).
- 45 Howden CW, Forrest JAH, Reid JL:
Effects of single and repeated doses of omeprazole on gastric acid and pepsin secretion in man. Gut 25: 707-710 (1984).
- 46 Hunter WM, Greenwood FC:
Preparation of iodine-131 labelled human growth hormone of high specific activity. Nature 194: 495-496 (1962).

- 47 Jamali F, Mahachai V, Reilly PA, Thomson ABR:
Lack of pharmacokinetic interaction between cimetidine and pirenzepine. Clin Pharmacol Ther 38: 325-330 (1985).
- 48 Jaup B:
Studies on the mode of action of pirenzepine in man, with special reference to its anticholinergic muscarinic properties. Scand J Gastroent 16, Suppl 68: 1-26 (1981).
- 49 Kellow JE, Barr GD, Cowen AE, Ward M, Wood L:
Comparison of ranitidine and cimetidine in the treatment of chronic gastric ulcer. Digestion 27: 105-110 (1983).
- 50 Klaus W:
Drug combinations - a therapeutic error? Dtsch Med Wschr 104: 1619-1622 (1979).
- 51 Klewar G:
Methodik und Anwendung der radioimmunologischen Gastrinbestimmung. Inaugural-Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität München (1978).
- 52 Klotz U, Reimann I:
Drug interactions through binding to cytochrome P450: the experience with H₂-receptor blocking agents. Pharm Res 2: 59-62 (1984).
- 53 Konturek SJ, Biernat J, Olesky J:
Serum gastrin and gastric responses to meals at various pH levels in man. Gut 15: 526-530 (1974).

- 54 Konturek SJ, Biernat J, Olesky J, Rehfeld JF, Stadil F:
Effect of atropine on gastrin and gastric acid response to peptone meal. J Clin Invest 54: 593-597 (1974).
- 55 Konturek SJ, Classen M:
Gastrische Verdauung von Proteinen. 405. In: Konturek SJ, Classen M (eds.): Gastrointestinale Physiologie, G. Witzstrock-Verlag, Baden-Baden/ Brüssel/ Köln, 1976.
- 56 Konturek SJ, Obtulowicz W, Kwiecien N, Dobrzanska M:
Effects of pirenzepine and atropine on gastric secretory and plasma hormonal responses to shamfeeding in patients with duodenal ulcer. Scand J Gastroent 15, Suppl 66: 63 (1980).
- 57 Konturek SJ, Obtulowicz W, Kwiecien N, Sito E, Mikos E, Oleksy J:
Comparison of ranitidine and cimetidine in the inhibition of histamine sham-feeding, and meal-induced gastric secretion in duodenal ulcer patients. Gut 21: 181-186 (1980).
- 58 Krohn H:
Persönliche Mitteilung (1982).
- 59 Kuhn E, Skála J, Fuciková E, Slygin GK, Vasilevskaja LS:
Die Wirkung von LS 519 - einem neuen Präparat mit antiulzerativer Wirkung auf die Magensekretion bei Mensch und Hund. Therapiewoche 27: 1620-1629 (1977).

- 60 Kuschinsky G, Lüllmann H, Thies P:
Pharmakologie und Toxikologie. 9. Aufl., Georg
Thieme-Verlag, Stuttgart/New York (1981).
- 61 Lederer PC, Thiemann R, Femppel J, Domschke W,
Lux G:
Influence of atropine, pirenzepine and cimetidine on
nocturnal gastrointestinal motility and gastric acid
secretion. Scand J Gastroent 17, Suppl 72: 131-136
(1982).
- 62 Loewe S:
Randbemerkungen zur quantitativen Pharmakologie der
Kombinationen. Arzneimittel-Forschung 9: 449-456
(1959).
- 63 Loewe S, Muischnek H:
Über Kombinationswirkungen. Arch Exp Path Pharmacol
114: 313-325 (1926).
- 64 Löffler G, Petrides PE, Weiss L, Harper HA:
Physiologische Chemie. Springer-Verlag, Berlin/
Heidelberg/New York (1974).
- 65 Londong W:
Untersuchungen zur Gastrindiagnostik und zur Pharma-
kotherapie der peptischen Ulkuserkrankheit. Habilita-
tionsschrift, Ludwig-Maximilians-Universität, Mün-
chen (1981).
- 66 Londong W:
Present status and future perspectives of muscarinic
receptor antagonist. Scand J Gastroent 21, Suppl
125: 55-59 (1986).

- 67 Londong W, Feifel G, Bösl F, Wagner S, Zumbel V, Forell MM:
Basal and stimulated gastrin release in selective proximal vagotomized patients. Acta Endocr (Kbh), Suppl 199: 373 (1975).
- 68 Londong W, Hasford J, Sander R, Sommerlatte T, Oberla K, Ultsch B, Weinzierl M:
Kombination von Cimetidin und Pirenzepin zur Reizdivprophylaxe der akuten gastroduodenalen Blutung - eine multizentrische Doppelblindstudie. Z Gastroenterologie 19: 514 (1981).
- 69 Londong W, Klewar G, Londong V, Forell MM:
Automatisierbare Methode der radioimmunologischen Gastrinbestimmung. 2. Kongreß der Gesellschaft für Gastroenterologie in Bayern, Erlangen (1974).
- 70 Londong W, Londong V:
Pirenzepine for peptic ulcer. Excerpta Medica APCS 13: 114-130. Tokyo/Hongkong/Amsterdam/Princeton (1982).
- 71 Londong W, Londong V, Cederberg C, Steffen H:
Dose-response study on omeprazole on meal-stimulated gastric acid secretion and gastrin release. Gastroenterology 85: 1373-1378 (1983).
- 72 Londong W, Londong V, Prechtel R, Eversmann F:
Vergleichende Untersuchungen der Pirenzepin- und Cimetidinwirkung auf peptonstimulierte Säuresekretion und Serumgastrin des Menschen. 75-85. In: Blum AL, Hammer R (eds.): Die Behandlung des Ulcus pepticum mit Pirenzepin, Demeter-Verlag, Gräfelfing (1979).

- 73 Londong W, Londong V, Prechtl R, Weber T, v. Werder K:
Interactions of cimetidine and pirenzepine on peptone-stimulated gastric acid secretion in man. Scand J Gastroent 15, Suppl 66: 103-112 (1980).
- 74 Londong W, Londong V, Ruthe C, Weizert P:
Complete inhibition of food-stimulated gastric acid secretion by combined applications of pirenzepine and ranitidine. Gut 22: 542-548 (1981).
- 75 Louis WJ, Mihaly GW, Hanson RG, Anderson A, McNeil JJ, Veomans ND, Smallwood RA:
Pharmacokinetic and gastric secretory studies of ranitidine in man. Scand J Gastroent 16, Suppl 69: 11-15 (1981).
- 76 Loweg CH, Becker HD, Degenhardt T:
Untersuchungen zur intragastralen Titration beim Menschen. Z Gastroenterologie 20: 305-313 (1982).
- 77 Lynn McFadyen M, Folb PI, Marks IN, Wright JP, Lucke W:
The pharmacokinetics of ranitidine in patients with chronic duodenal ulceration. Scand J Gastroent 16 (69): 109-115 (1981).
- 78 Marschner I, Erhardt F, Scriba PC:
Calculation of the radioimmunoassay standard curve by "spline function". 111-112. In: International Atomic Energy Agency (ed.): Radioimmunoassay and related procedures in medicine, Wien (1974).
- 79 McCarthy DM:
Ranitidine or cimetidine. Ann Intern Med 99: 551-553 (1983).

- 80 Mignon M, Vallot T, Galmiche JP, Dopas JL, Bonfils L:
Interest of a combined antisecretory treatment, cimetidine and pirenzepine, in the management of severe forms of Zollinger-Ellison-Syndrome. Digestion 20: 56-61 (1980).
- 81 Mignon M, Vattier J, Bauer P, Bonfils S:
Effect of pirenzepine on meals-stimulated acid secretion and gastrin release in normal man. Scand J Gastroent 17, Suppl 72: 145-151 (1982).
- 82 More DG, Raper RF, Munro IA, Watson CJ, Boutagy JS, Shenfield GM:
Randomized prospective trial of cimetidine and ranitidine for control of intragastric pH in the critically ill. Surgery 97: 215-223 (1985).
- 83 More DG, Raper RF, Watson CJ, Shenfield GM:
Combination therapy with ranitidine and pirenzepine for control of intragastric pH in the critically ill. Crit Care Med 13: 651-655 (1985).
- 84 Mühlbauer R:
Randomisierte und placebokontrollierte Magensekretionsstudien mit Tiotiden sowie Sekretin und Somastatin beim Menschen. Inaugural-Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität, München (1984).
- 85 Müller P, Dammann HG, Simon B:
Eimalgabe von H_2 -Blockern auch beim Ulcus ventriculi. Der Kassenarzt 13: 51-55 (1985).

- 86 Müller P, Dammann HG, Simon B:
Human acid secretion during and after 18 days'
treatment with omeprazole. Ital J Gastroent 17:
96-97 (1985).
- 87 Müller P, Dammann HG, Simon B:
Telenzepin hemmt dosisabhängig die durch Schein-
fütterung stimulierte menschliche Säure- und Spei-
chelsekretion. Z Gastroenterologie 24: 152-156
(1986).
- 88 Müller P, Simon B, Dammann HG, Feuerle G, Lichtwald
K, Schmidt-Gayk H:
Menschliche Säuresekretion unter täglich einmaliger
Gabe von H₂-Blockern. Schweiz med Wschr 114: 667-671
(1984).
- 89 Pagani F, Schiavone A, Monferini E, Hammer R, Gia-
chetti A:
Distinct muscarinic receptor subtypes (M₁ and M₂)
controlling acid secretion in rodents. 66-68. In:
Hirschowitz et al. (eds.): Trends in pharmacol
sciences, suppl "subtypes of muscarinic receptors",
Boston, Mas., USA (1983).
- 90 Peden NR, Boyd EJS, Saunders JHB, Wormsley KG:
Ranitidine in the treatment of duodenal ulceration.
Scand J Gastroent 16: 325-329 (1981).
- 91 Peterson WL:
Medical therapy. 668-691. In: Wyngarden JB, Smith LH
(eds.): Cecil textbook of medicine, WB Saunders
Company (1985).

- 92 Pösch G:
Quantitation of increase in maximum drug response caused by potentiating agents. Arzneimittel-Forschung 30: 1310-1311 (1980).
- 93 Pösch G:
Dose factor of potentiation derived from isoboles. Arzneimittel-Forschung 30: 2195-2196 (1980).
- 94 Pösch G:
Potenzierung der Wirkung bei Arzneimittel-Kombinationen. Med Klinik 76: 222-225 (1981).
- 95 Pösch G:
Quantitative Ermittlung potenzierender oder hemmender Kombinationswirkungen gleichsinnig wirkender Pharmaka. (Vorteile einer DWK-Methode gegenüber der Isobolen-Methode). Arzneimittel-Forschung 31: 1135-1140 (1981).
- 96 Pösch G:
Clinical evidence for potentiation of synergistically acting drugs - a short communication. Int J Clin Pharmacology, Therapy and Toxicology 20: 380-381 (1982).
- 97 Pösch G, Holzmann S:
Quantitative estimation of overadditive and underadditive drug effects by mean of theoretical, additive dose-response curves. J Pharmacological Methods 4: 179-188 (1980).

- 98 Pösch G, Londong W:
Simple approach to assess potentiated drug combinations in clinical trials: studies with pirenzepine plus H_2 -receptor antagonists. *Int J Clin Pharmacology, Therapy and Toxicology* 23: 283-287 (1985).
- 99 Prechtel R:
Magensekretionsstudien mit Peptonstimulation zur Wirkung von Cimetidin und Pirenzepin beim Menschen. Inaugural-Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität, München (1982).
- 100 Rand MJ, Choo LK:
Muscarinic cholinceptors. *Excerpta Medica APCS* 13: 68-89, Tokyo/Hongkong/Amsterdam/Princeton (1982).
- 101 Ramm B, Hofmann G:
Biomathematik und medizinische Statistik. Ferdinand-Enke-Verlag, Stuttgart (1982).
- 102 Rehfeld JF, Stadil F, Rubin B:
Production and evaluation of antibodies for the RIA of gastrin. *Scand J clin Lab Invest* 30: 221-232 (1972).
- 103 Rehfeld JF, Stadil F, Vikels J:
Immunoreactive gastrin components in human serum. *Gut* 15: 102-111 (1974).
- 104 Richardson CHT:
Effect of H_2 -receptor antagonists on gastric acid secretion and serum gastrin concentration. A review. *Gastroenterology* 74: 366 (1978).

- 105 Richardson ChT:
Peptic ulcer - pathogenesis. 681-684. In: Wyngaarden JB, Smith LH (eds.): Cecil textbook of medicine, WB Saunders Company (1985).
- 106 Richardson ChT, Bailey A, Walsh JH, Fordtran J::
The effect of an H_2 -receptor antagonist on food-stimulated acid secretion, serum gastrin and gastric emptying in patients with duodenal ulcer. Comparison with an anticholinergic drug. J Clin Invest 55: 536-542 (1975).
- 107 Rittinghaus K, Franzen KH:
Neues Proteintrennungssystem mittels HPLC. Labor-Praxis März: 128-131 (1981).
- 108 Sachs L:
Angewandte Statistik. Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg/New York, (1978).
- 109 Sewing KFR, Billian A, Malchow H:
Comparative study with ranitidine and cimetidine on gastric secretion in normal volunteers. Gut 21: 750-752 (1980).
- 110 Shargel L, Yu A:
Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics. New York, Applleton-Century Crofts (1980).
- 111 Sharma BK, Walt RP, Pounder RE, De F A Gomes M, Wood EC, Logan LH:
Optimal dose of oral omeprazole for maximal 24 h decrease of intragastric acidity. Gut 25: 957-964 (1984).

- 112 Simon B, Dammann HG, Jakob G, Miederer SE, Müller P, Ottenjann R, Paul F, Scholten Th, Schütz E, Seifert E, Stadelmann O:
Famotidin versus Ranitidin in der Akutbehandlung der Ulcus-duodeni-Erkrankung. Eine Multizenter-Vergleichsstudie in Deutschland. Z Gastroenterologie 23: 47-51 (1985).
- 113 Simon B, Kather H:
Hemmung der pentagastrin-stimulierten Magensekretion durch Ranitidin. Dtsch Med Wschr 104: 1676-1678 (1979).
- 114 Simon B, Müller P, Dammann HG:
Physiopharmacological considerations regarding combination therapy with pirenzepine and H_2 -blockers. 31-36. In: Cheli R, Molinari F (eds.): Pirenzepine - knowledge and new trends. Raven Press, New York (1986).
- 115 Soll AHS:
Effects of the H_2 -antagonists on histamine action and interaction with gastrin in isolated parietal cells. Gastroenterology 74: 355 (1980).
- 116 Soll AHS:
Fundic mucosal muscarinic receptors modulating acid secretion. 60-62. In: Hirschowitz, Hammer, Giachetti et al. (eds.): "Subtypes of muscarinic receptors", in: Trends in pharmacological sciences, suppl Oct (1983).
- 117 Soll AHS, Grossman MJ:
Cellular mechanisms in acid secretion. Ann Rev Med 29: 495-507 (1978).

- 118 Soll AH, Walsh JH:
Regulation of gastric acid secretion. Ann Rev Physiol 41: 35-53 (1979).
- 119 Spennery JG:
Physical chemical and technical limitations to intragastric titration. Gastroenterology 76: 1025-1034 (1979).
- 120 Surrenti C, Calabro A, Ceccatelli P, Vignoli L:
Effectiveness of combined pirenzepine and ranitidine in the treatment of non-responder duodenal ulcer patients. 37-39. In: Cheli R, Molinari F (eds.): Pirenzepine - knowledge and new trends, Raven Press, New York (1980).
- 121 Schättle E:
Schnelles Trennverfahren für die Biochemie. Labor-Praxis Juni: 36-40 (1978).
- 122 Scholten Th, Fritsch WP, Hanrath R, Müller JE, Strohmeyer G:
Die Wirkung der akuten und chronischen Gabe von Pirenzepin auf die Magensekretion bei Ulcus-duodeni-Patienten. Z Gastroenterologie 19: 613 (1981).
- 123 Scholten Th, Hengels KJ, Fritsch WP et al.:
Langzeitsuppression der H^+ -Sekretion durch Kombination von Cimetidin und Methanthelinbromid und Pirenzepin-Dihydrochlorid. Abstr. 60. In: Creutzfeldt W, Classen C (eds.): Ergebnisse der Gastroenterologie 1977. Demeter-Verlag, Gräfelfing (1978).

- 124 Scholten Th, Schuchert A, Fritsch WP, Müller JE, Hengels JE:
Inhibition of postprandial nocturnal gastric acid secretion by pirenzepine, ranitidine and combined therapy. Scand J Gastroent 17, Suppl 78: 13 (1982).
- 125 Scholten Th, Schuchert A, Fritsch WP, Strohmeyer G:
Postprandiale und nächtliche Säuresekretion nach Ranitidin, Pirenzepin und Pirenzepin plus Ranitidin. Z Gastroenterologie 19: 325-327 (1981).
- 126 Stern DH, Walsh JH:
Gastrin release in postoperative ulcer patients. Evidence for release of duodenal gastrin. Gastroenterology 64: 363-369 (1973).
- 127 Stockbrügger R, Jaup B, Dotevall D, Bozler G:
Inhibition of gastric acid secretion by pirenzepine in man. 66-74. In: Blum AL, Hammer R (eds.): Die Behandlung des Ulcus pepticum mit Pirenzepin. Demeter-Verlag, Gräfelfing (1979).
- 128 Stockbrügger R, Jaup B, Hammer R, Dotevall D:
Inhibition of gastric acid secretion by pirenzepine (LS 519) in man. Scand J Gastroent 14: 615-620 (1979).
- 129 Stockbrügger R, Seeberg S, Hellner L, Jaup BH, Dotevall G:
Intragastric bacteria and nitrite after short-term treatment with different doses of antimuscarinic drugs. Scand J Gastroent 19: 14-23 (1984).
- 130 Takeuchi K, Speir GL:
Mucosal gastrin receptor. Part IV: binding specificity. Am J Physiol 239: G395-G399 (1980).

- 131 Taylor TV, Elder JB, Ganguli PC:
Comparison of an intragastric method of estimating
acid output with the pentagastrin test in normal and
duodenal ulcer subjects. Gut 19: 865-869 (1978).
- 132 Thjodleifsson B, Wormsley KG:
Gastric response to metiamide. Brit Med J 2: 304-306
(1974).
- 133 Thompson MH, Albinus M, Blair EL, Reed JD, Venables
CW:
The interaction of cholinergic and histaminic block-
ades on the parietal cell: therapeutic possibili-
ties. Brit J Surgery 62: 158 (1975).
- 134 Thompson JC, Reeder DD, Bunchman HH, Becker HD,
Branch EN:
Effect of secretin on circulating gastrin. Ann Surg
176: 384-392 (1972).
- 135 Toulet J:
Expertise de pharmacologie clinique LS 519 - piren-
zepine. [Fa. Dr. Karl Thomae GmbH, Biberach, Sept
1978].
- 136 Vandenberghe HM, Mackod SM, Mahon WA, Lebert PA,
Soldin SJ:
Analysis of ranitidine in serum by high performance
liquid chromatography. Therapeutic drug monitoring
2: 379-384 (1980).
- 137 Walsh JH:
Gastrin heterogeneity: biological significance. Fed
Proc 36: 1948-1951 (1977).

- 138 Walsh JH, Richardson ChT, Fordtran JS:
pH-dependence of acid secretion and gastrin release
in normal and ulcer subjects. J Clin Invest 55:
462-468 (1975).
- 139 Walt RP, La Brooy SJ, Avgerinos A, Oehr T, Riley A,
Misiewicz JJ:
Investigations on the penetration of ranitidine into
the cerebrospinal fluid and a comparison of the
effects of ranitidine and cimetidine on male sex
hormones. Scand J Gastroent 16, Suppl 69: 19 (1981).
- 140 Walt RP, Male PY, Rawlings J, Hunt RH, Milton-Thomp-
son GJ, Misiewicz JJ:
Comparison of the effects of ranitidine, cimetidine,
and placebo on the 24 h intragastric acidity and
nocturnal acid secretion in patients with duodenal
ulcer. Gut 22: 49-54 (1981).
- 141 Walt RP, Price D, Rawlings J, Hunt RH:
The effect of ranitidine on 24 hour intragastric
acidity, nocturnal and food stimulated acid secre-
tion. Gastroenterology 78: 1286 (1980).
- 142 Walt RP, Trotman JF, Frost R, Golding PL, Shepherd
TH, Rawlings J, Hunt RH, Colin-Jones D, Milton-
Thompson GJ, Misiewicz JJ:
Comparison of twice-daily ranitidine with standard
cimetidine treatment of duodenal ulcer. Gut 22:
319-322 (1981).

- 143 Watson M, Vickroy Th, Roeske W, Yamamura HJ:
Subclassification of muscarinic receptors based upon
the selective antagonist pirenzepine. In: Hirschowitz et al. (eds.): Trends in pharmacological
sciences, suppl "Subtypes of muscarinic receptors".
Boston, Mass., USA, Oktober (1983).
- 144 Weichselbaum TE:
An accurate and rapid method for the determination
of proteins in skale amounts of blood serum and
plasma. Am J Clin Pathol 16: 40-49 (1946).
- 145 Williams JG, Deakin M, Ramage JK:
Effect of cimetidine and pirenzepine in combination
on 24 hour intragastric acidity in subjects with
previous duodenal ulceration. Gut 27: 428-432
(1986).
- 146 Woodings EP, Dixon GT, Harrison C et al.:
Ranitidine - a new H_2 -receptor antagonist. Gut 21:
187-191 (1980).
- 147 World Medical Association:
Declaration of Helsinki. Recommendations guiding
medical doctors in biomedical research involving
human subjects adapted by the 18th World Medical
Assembly. Helsinki, Finland (1964).
- 148 World Medical Association:
Declaration of Tokyo. Recommendations guiding medical
doctors in biomedical research involving human
subjects, revised by the 29th World Medical Assembly.
Tokyo, Japan (1975).

- 149 Wünsch E:
Zur Chemie gastrointestinaler Hormone. Helv Med Acta
37: 307-320 (1974).
- 150 Yalow RS, Berson SA:
Radioimmunoassay of gastrin. Gastroenterology 58:
1-14 (1970).
- 151 Zeldis JB, Friedman LS, Isselbacher KJ:
Ranitidine - a new H_2 -receptor antagonist. New Engl
J Med (22): 1368-1373 (1983).
- 152 Zipf HF, Hamacher J:
Kombinationseffekte. 2. Mitteilung: Experimentelle
Erfassung und Darstellung von Kombinationseffekten.
Arzneimittel-Forschung 16: 329-339 (1966).

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit gingen in folgende Veröffentlichungen ein:

- Londong W, Londong V, Eberl H, Pösch G, Bozler G, Gugler R:
Interactions of pirenzepine and ranitidine -
pharmacodynamic secretory studies in man.
Gut 24: A 974 (1983)
- Londong W, Londong V, Eberl H, Pösch G, Bozler G, Gugler R:
Interaktion von Pirenzepin und Ranitidin.
Gastroenterologie 21: 384-385 (1983)
- Londong W, Bozler G, Eberl H, Gugler R, Londong V, Pösch G:
Interactions of pirenzepine and ranitidine in man -
pharmacodynamic secretory studies.
Trends Pharmacol Sci Suppl 89 (1986)

Am Ende meiner Dissertation möchte ich Herrn Professor Dr. med. Walter Londong für seine stets aufmunternde Unterstützung, aber auch für seine kritischen Anmerkungen herzlich danken.

Herrn Professor Dr. med. Gerald Pösch aus Graz möchte ich danken für seine Anregung zu diesen Untersuchungen und für seine Beratung bei der Versuchsplanung.

Für die Protein- und radioimmunologischen Gastrinbestimmungen bin ich Frau Gisela Schnell und Frau Anita Meierl in besonderem Maße zu Dank verpflichtet.

Für die Hilfe beim Anfertigen der Zeichnungen möchte ich mich bei Herrn W. Posch und bei Frau F. Haag für die photographischen Abbildungen bedanken.

Auch den zehn Probanden möchte ich für ihre Mitarbeit meinen aufrichtigen Dank aussprechen.

Zum Schluß möchte ich mich noch bei Herrn Winfried Wiehler und Frau Marianne Weber-Keller für die Erstellung des Manuskriptes sowie bei Herrn Michael Spannagl für seine unermüdliche Unterstützung ganz herzlich bedanken.

Lebenslauf

Name: Hannelore Justina Eberl
Geburtsdatum: 24. Januar 1959
Geburtsort: Landsberg/Lech
Eltern: Eberl Jakob, Metzgermeister
Eberl Rita, geb. Schuster

Schulbesuche: 1965-1969 Volksschule Landsberg/Lech
1969-1977 Dominikus-Zimmermann-
Gymnasium Landsberg/Lech
1978-1979 Krankenpflegeschule am Kranken-
haus Landsberg/Lech

Studium der

Humanmedizin: Mai 1979 Beginn an der Ludwig-Maximilians-
Universität München
März 1981 - ärztliche Vorprüfung
März 1982 - 1. Staatsexamen
März 1984 - 2. Staatsexamen
Mai 1985 - 3. Staatsexamen
29. Mai 1985 Erteilung der Approbation

Seit 1. August 1985 - Assistenzärztin in der chirurgischen
Abteilung des Stadtkrankenhauses Traunstein, Lehrkranken-
haus der Ludwig-Maximilians-Universität München

